

# **GYERMEKGYÓGYÁSZATI TOVÁBBKÉPZŐ ELŐADÁSOK**

**TISZAPARTI ESTÉK  
1999–2000**

Szerkesztő:  
Dr. Túri Sándor

Szegedi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Gyermekegyógyászati Klinika

Készült a NUTRICIA támogatásával

# TARTALOM

|              |   |
|--------------|---|
| Előszó ..... | 5 |
|--------------|---|

## Légúti infekciók

|   |    |
|---|----|
| Dr. Nagy Béla: A légzőrendszer védelmi mechanizmusai .....                                  | 9  |
| Dr. Nagy Erzsébet: Légúti pathogének és azok antibiotikum rezisztenciája .....              | 14 |
| Dr. Kadocsa Edit: Orrmelléküreg gyulladások gyermekkorban .....                             | 22 |
| Dr. Bittera István: Felsőlégtúti infekciók .....  | 25 |
| Dr. Draskóczy Miklós: Gyermekkori pneumoniák antibiotikum kezelése és<br>szövődményei ..... | 33 |
| Dr. Bede Olga: Esetbemutató .....   | 42 |

## Asztma bronchiale

|   |    |
|---|----|
| Dr. Raskó István: Genetikai hajlamosító tényezők az asthma pathogenezisében ..... | 47 |
| Dr. Strausz János: Asthma bronchiale pathológiája és pathogenezise .....          | 53 |
| Dr. Novák Zoltán: Asthma bronchiale kezelése .....                                | 67 |

## Gastroenterológiai betegségek

|  |     |
|--|-----|
| Dr. Szőnyi László: Gyermekkori májtranszplantáció indikációi, jelene és jövője<br>Magyarországon .....                         | 73  |
| Dr. Arató András: A bél, mint immunszerv .....   | 82  |
| Dr. Várkonyi Ágnes: IBD a gyermek és adolescens korban .....   | 95  |
| Dr. Kardos Lilla: A modern radiológiai képalkotó eljárások lehetőségei a gyulladásos<br>Béltbetegségek diagnosztikájában ..... | 105 |

## A növekedést és a Ca-anyagcserét befolyásoló endokrinológiai tényezők

|  |     |
|--|-----|
| Dr. Reusz György: Az idiopathiás hypercalciuria jelentősége gyermekkorban .....  | 113 |
| Dr. Szabó András: A D vitamin, a parathormon, a kalcium és a foszfát, valamint<br>egyéb faktorok szerepe a kalciumhomeosztázis és csontanyagcsere<br>szabályozásában ..... | 120 |

## A pubertáskor endokrin zavarai

|   |     |
|---|-----|
| Dr. Kovács József: Pubertas tarda .....                     | 135 |
| Dr. Sólyom János: Fiziológiás és kóros korai serdülés ..... | 151 |

## **A hypertonia klinikuma**

|  |     |
|--|-----|
| <i>Dr. Túri Sándor, Dr. Reusz György: A hypertonia gyermekgyógyászati ellátásának diagnosztikus és terápiás irányelvei</i> ..... | 161 |
| <i>Dr. Ábrahám György: A renin–angiotensin rendszer szerepe a hypertonia Pathomechanizmusában</i> .....                          | 170 |

## **A kórházban kezelt gyermekek jogai**

|   |     |
|---|-----|
| <i>Dr. Békefi Dezső: A kórházban kezelt gyermekek jogai. (Az egészségügyről szóló törvény betegjogi részeinek gyermekegészségügyi vonatkozásai)</i> ..... | 187 |
|---|-----|

## **Korai endogén etiológiai faktorok**

|  |     |
|--|-----|
| <i>Dr. Vetró Ágnes: Korai endogén etiológiai tényezők a gyermekpszichiátriai kórképek kialakulásában</i> ..... | 203 |
|--|-----|



## Előszó

A *Tiszaparti Estéket* a szegedi és dél alföldi régió gyermekorvosainak és a gyermekgyógyászat újabb eredményei iránt érdeklődő háziorvosainak lelkesedése tartja fenn. A szakmai színvonalukra mindig is igényes kollégák elvárásainak kívántunk eleget tenni, amikor 1999 őszén új szerkezettel folytattuk ezt az addig is sikeres sorozatot. Célkitűzésünk volt, hogy a szakma országosan elismert reprezentánsai tartsanak összefoglaló előadásokat a gyermekgyógyászat egy-egy speciális területéről bevonva a szegedi Gyermekklinika szakembereit is. Tekintettel arra, hogy a gyermekkorban kezdődő krónikus betegségek sok esetben áthúzódnak a felnőttkorra (pl. asthma bronchiale, hypertónia stb.) időnként felkértük a felnőttgyógyászati szakmai társaságok jeles vezetőinek közreműködését is. Az előadások végig zsúfolt tanteremben a hallgatóság nagy érdeklődése mellett zajlottak. Külön örömet jelent számunkra, hogy az előadók nagy része, nem csekély fáradtsággal az előadásából könyvfejezetet is készített. Hála a Nutricia cég nagyvonalú támogatásának ezt az anyagot a résztvevő kollégák kérésére könyv alakban is elkészítettük. Ebben a kötetben a gyermekgyógyászat válogatott fejezetei találhatók a légúti infekciók, az asthma bronchiale, a gastroenterológiai betegségek, a pubertáskori endokrinológiai eltérések, a hypertónia és a pszichés funkciózavarok endogén okai tárgykörében. Társaságunk főtítkára külön fejezetben tárgyalja a napjainkban a figyelem fókuszába került fontos kérdést, a gyermekek jogait.

Szeretettel ajánlom ezt a könyvet a Tiszaparti estéek minden kedves résztvevőjének bízva lankadatlan lelkesedésükben, amely tovább élteni ezt az intellektuálisan is élményt jelentő szakmai eseményt.

Szeged, 2000. Október 20.

*Dr. Túri Sándor*



# **LÉGÚTI INFECTIÓK**



## A légzőrendszer védelmi mechanizmusai

Dr. Nagy Béla

DOTÉ Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen

A légzőrendszer a külvilág felé egyik leginkább nyitott szervrendszerünk. A légzéssel ugyanis nagy mennyiségű korpuszkulált idegen anyag, kórokozók, allergének, a levegőt szennyező anyagok jutnak a légutakba és a tüdőbe (1). Az orr és a garat anatómiai felépítése, a hörgők dichotomikus oszlásai, a légutak növekvő össz-keresztmetszete és az ennek következtében lassuló légáramlás a belélegzett korpuszkulált idegen anyag mielőbbi kiülepedését eredményezik a bronchoalveoláris felszínre, az azt borító folyadék rétegbe. A részecskék nagyságuktól függően a hörgőrendszer különböző szakaszain tapadnak ki: a 0,5-1,0  $\mu\text{m}$  átmérőjű partikulumok elérhetik az alveolusokat is, míg a 17-56  $\mu\text{m}$  nagyságú növényi pollenek döntően az orrban és a garatban kerülnek a felszíni folyadékba (2). Az esetek nagy részében azonban az aerofiltráció nem érvényesül ilyen egyszerűen. Az iparilag szennyezett területeken ugyanis elsősorban nehézfémek (higany, kadmium, ólom, stb.) és kőolajszármazékok parányi, 5  $\mu\text{m}$ -nél kisebb átmérőjű aggregátumai tapadnak meg a pollenek felszínén, amelyek alterálhatják az allergént (3). A Dactylis glomerulata pollenjével kapcsolatosan bizonyosodott be, hogy ezek a felszíni partikulumok vizes fázisukban proteineket szabadítanak fel a pollenekből. Az így keletkező szubmikroszkópos részecskék, megtartva antigenitásukat, a mélyebb légutakba juthatnak. A szennyező anyagok ezen túlmenően a felszíni struktúrák károsításával is elősegítik a szenibilizálódást (4).

A bronchoalveoláris folyadék a vér plazmából transudálódik az alveolusokba, majd lassú mozgásban a bronchiolusok és az egyre nagyobb hörgők irányába, mennyisége jelentősen megnő. Mozgását kezdetben a nyomásviszonyok, valamint az alveoláris surfactant maradványai segítik, a hörgők területén pedig a csillószőrös aktivitás hajtja a folyadékot az oropharynx irányába. A légutak ezen öntisztulása, az ún. „mucociliáris clearance” az idegen anyagok eltávolításában igen hatékony, amit a köhögés is támogat.

Ezzel a mechanikai védelemmel szoros kapcsolatban immunológiai védelmi tényezők is érvényesülnek. A bronchoalveoláris felszíni folyadék ugyanis számos plazma eredetű aspecifikus és specifikus protektív anyagot tartalmaz, mint pl. a lysozym, a lactoferrin, a fibronectin, komplement faktorok, immunglobulinok, cytokinek, chemotaxinok, stb.

A hörgőkben a mirigyek váladékával és nagy mennyiségű sejtoros IgA (S-IgA) ellenanyaggal kiegészülve a lassan áramló folyadék egyre vastagabb rétegben fedi a légúti hámot (5). Itt két fázisa különül el, a lumen felé tekintő, tapadós, nem folytonos gél és a csillók által mozgatott szol fázisra. Utóbbiban immunkompetens sejtek, macrophagok, lymphocyták, eosinophil és neutrophil granulocyták, mastocyták és epithel sejtek találhatók (6). A folyadék összetétele állandóan változik, az alveolusok és a bronchiolusok területén pl. az IgG, a bronchusokban pedig az S-IgA a domináns immunglobulin. Ez a bronchoalveoláris folyadék réteg az immunológiai és allergológiai történések egyik legfontosabb színtere a légutakban és a tüdőben. Összetétele, alkotó elemei bronchoalveoláris mosással élő emberben is vizsgálhatók, amelynek eredményei megsokszorozták ismereteinket mind az egészséges, mind a kóros folyamatokban.

Az allergének felvétele és prezentálása a specifikus ellenanyag termelés számára már a légutakban megkezdődik a hámsejtek között elhelyezkedő intraepitheliális dendritikus sejtek révén. Ezek a csontvelői eredetű, különleges sejtek megkötik, de nem fagocytálják az idegen anyagot, majd a lymphoid rendszerhez szállítják az antigént és nyolcszor hatékonyabban prezentálják a T lymphocyták számára, mint az alveoláris macrophagok (2). A légúti antigén felismerésében mintegy 80%-ban a dendritikus sejtek vesznek részt. Megújulásuk, újraképződésük igen intenzív: 2 nap a hörgőkben, 7 nap a tüdőben, ugyanakkor 3 nap a bélben és több mint 25 nap a bőrben. Számuk antigén hatásra már két óra múlva két és félszeresre növekszik.

A garat és a hörgők nyálkahártyájában, közvetlenül a hám alatt a hörgőkhöz kapcsolt lymphaticus (NALT, illetve BALT) rendszerhez tartozó sejt agglomerátumokban termelődik nemcsak a légúti nyálkahártya védelmének legfontosabb eleme, a specifikus szekretoros IgA, hanem az azonnali allergiás reakciót mediáló specifikus IgE is (7). Az immunológiai információt az említett dendritikus sejteken kívül alveoláris macrophagok és lymphocyták közvetítik, utóbbiak más szervek, pl. a bél nyálkahártya nyirokrendszere felől, de a légutakban kialakuló szenzibilizáltság információja is eljut a lymphaticus rendszer más részeihez. Az antigén, allergén prezentáció helyén alacsony IFN- $\gamma$  szint mellett keletkező magas IL-4 koncentráció a Th2 típusú lymphocyták differenciálódását és proliferációját segíti elő. Ezek a sejtek nagy mennyiségű IgE termelésre képesek genetikailag determinált atópiás egyéneknél.

A képződő specifikus IgA a hámsejtek aktív transzportja révén jut a felszíni folyadékba, mint secretoros dimér molekula. Bár szerkezeti felépítése, az ún. „secretoros szakasz” bizonyos védelmet kölcsönöz a hasító enzimek hatásával szemben, az idültlen gyulladt és sérült nyálkahártyát tartósan kolonizáló gennykeltő baktériumok (*H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*) enzimeit azonban nagy fokban inaktíválhatják. Ezáltal jelentősen csökkenhet, illetve megszűnhet a potenciális antigéneket és allergéneket a nyálkahártyától távoltartó és elimináló felületi aktivitás, továbbá a nemcsak a légúti váladékban, hanem a fertőzött epithel sejtekben is érvényesülő vírus neutralizáló és opszonizáló effektus (8). A secretoros IgA ugyanis komplexek képzésével megakadályozza az antigének és az allergének adszorpcióját és ezek a komplexek - szemben az IgG tartalmú immunkomplexekkel - nem aktiválják a komplement rendszert és a következményes gyulladási reakciót (9).

Azokat az inhalált partikulumokat, amelyek bejutnak az alveolusokba az alveoláris macrophagok fagocytálják. Ezek a csontvelői eredetű phagocyták a vér útján, mint monocyták kerülnek a tüdő interstitiumába és mintegy 2-5 napos vándorlás eredményeképpen, mint nyugvó, secretoros funkcióiban nagy fokban megváltozott, szöveti macrophagok tapadnak az alveolus belső felszínéhez. Bár phagocytosisuk kevésbé intenzív, mint a neutrophil granulocytáké, minden idegen anyagot bekebeleznek, degradálnak és az antigéneket felületükön prezentálják a specifikus ellenanyag termelés számára. A macrophagok döntő többsége cytoplazmájában a partikulumokkal, illetve azok maradványaival mintegy „kiúszik” a bronchoalveoláris folyadékban a légutakból és elpusztul, ezzel szemben mintegy 10%-uk a nyirokutak felé vándorol.

A phagocytosis során a macrophagok aktiválódnak, felszíni receptoraik száma megnő és számos mediátor anyagot, valamint cytokint választanak ki környezetükbe (10). Chemotaktikus anyagaik (leukotrien B<sub>4</sub>, C<sub>5a</sub>, thrombocytá aktiváló faktor, TNF, stb.) hatására az intenzívebb bekebelező- és ölképességgel rendelkező neutrophil és

eosinophil granulocytaák vándorolnak a tüdő interstitiumába, majd a bronchoalveoláris felszínre. A TNF- $\alpha$  és az IL-1 $\beta$  szöveti gyulladást, T lymphocytá differenciálódást és következményes IL-2 termelődést indukál. Az aktivált T sejtek további sejt differenciálódást és proliferációt eredményező citokineket termelnek (IL-2, IL-4 - T lymphocytá; IL-3, -4, -5, -6, -7 - B lymphocytá; IL-3, -4, -5, -6, GM-CSF - minden granulocytá). Az IL-5 eosinophiliát, az IL-3 a mastocyták felszaporodását okozza. Ezek a gyulladásos effektor sejtek saját citokinjeikkel és toxikus anyagaikkal tovább fokozzák, illetve kiterjesztik a lobos reakciót (11).

A sejtek mozgását, az érendothelen és a légúti hámon való átjutásukat a citokinek hatására keletkező adhéziós molekulák teszik lehetővé (12). A gyulladásos fókusz megközelítő sejtek először laza, reverzibilis kapcsolatba lépnek a felszíni képződményekkel, mozgásuk lelassul, „görögnek” (E selectin expresszió). Ezt követően a leukocytá integrálnak és az endothel adhéziós molekulái (ICAM-1, VCAM-1) szorosan kapcsolódnak, majd a cytoskeleton átrendeződésével a sejt az endothelen át a tüdőszövetbe jut. Az endothel adhéziós struktúrái IL-1 $\beta$  és TNF- $\alpha$  indukciójára képződnek, de sokkal inkább az eosinophilek mozgását segítik, mint a neutrophilekét (13). Hasonló változások a légúti hámsejteken is kimutathatók. A T helper lymphocyták (Th2) IL-4 és IL-13 citokin elválasztásával indukálják az endothel sejteket. Az eosinophileket aktiváló citokinek, az IL-5, az IL-3, valamint az endothel eredetű GM-CSF és eotaxin tovább fokozzák a sejtakkumulációt. A gyulladásos sejtmozgások megismerése egyúttal azt is meggyőzően bizonyította, hogy az érendothel és a légúti hám nemcsak elválasztó, barrier funkciót tölt be, hanem chemokinek termelésével aktív szerepet játszanak az effektor sejtek vándorlásában és lokalizálásában a gyulladás helyén (13).

A gyulladás tartós fennállása kifejezett szöveti károsodáshoz vezet, funkcionálisan irreverzibilis légúti szűkület és fokozott kontraktibilitás alakulhat ki. Elpusztulhatnak a légúti hámsejtek és az elasztikus rostok, a submucosa-ban kollagén szaporodik fel, növekszik a hörgők izomtömege és a nyálkatermelő sejtek hypertrophizálnak. A macrophag eredetű fibronectin, laminin a sérült felszíni struktúrákhoz kötődve intercelluláris mátrixot képeznek a migráló sejteknek és a regenerálódó szöveteknek. A (myo)fibroblastok megjelenése fokozza a subepitheliális kollagén lerakódással is együtt járó, az utóbbi években „remodeling”-nek nevezett szöveti újraképződést, egyben a hegesedést is (15). Ennek megelőzését, elkerülését célozza minden terápiás ténykedésünk az atópiás alkat kialakulását fékező tartós nőtej táplálás javaslatától a korai inhalációs steroid kezelés ajánlásáig (16).

### **A kórokozók kimutatásának lehetőségei**

A légzőszervi kórokozók nagy részben a bronchoalveoláris folyadékból, illetve a felszínt borító váladékból mutathatók ki. Az orr és a torok váladékának, a sinus vagy a mellkas punktátumának vizsgálata még helyes mintavételi technika esetén sem mindig a valódi kórokozót azonosítja. Az alsó légúti fertőzések kórokozóit csak 30-40%-ban diagnosztizálhatjuk a torokváladék tenyésztésével. A tracheális váladék (intubált és lélegeztetett beteg esetében) tenyésztése kb. 70%-ban vezethet a pneumónia kóroki diagnózishoz, míg hörgőkefés mintavétel és bronchoalveoláris mosás az esetek 80-100%-ában. Cytopeniás vagy immunsupprimált beteg gyorsan kifejlődő pneumóniájának kezelésében a tapasztalati alapon és azonnal kezdett antibiotikum adás a legeredményesebb.

## Irodalom

1. Wickman M., Bylin G., Lindfors A., Strand V.: Allergen exposure and pollutants of the indoor and outdoor environment - interaction in allergic disease. In: Oehling AK., Huerta Lopez JG.(eds.): Progress in allergy and clinical immunology (pp. 150-152), Hofgreffe and Huber Publishers, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 1997.
2. Holgate ST, Church MK: Allergy. Gower Medical Publishing, (pp.1-4), London, New York, 1993.
3. Behrendt H., Friedrichs KH., Kainka-Stänicke E., Darsow U., Becker WM., Tomingas R.: Allergens and pollutants in the air-a complex interaction. In: Ring J., Przybilla (eds.): New trends in allergy III. (pp 467-469), Springer, Berlin, Heidelberg, 1991.
4. Behrendt H., Becker WM., Friedrichs KH., Darsow U., Tomingas R.: Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Immunol.* 99, 425, 1992.
5. Mestecky J, Russell MW, Kilian M: The potential role of IgA-mediated mucosal immunity in the prevention of hypersensitivity reactions in the respiratory tract. In: Ed.: S.G.O. Johansson: Progress in Allergy and Clinical Immunology, (pp.:45-49), Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 1994.
6. Casolaro V., Galeone D., Giacummo A., Sanduzzi A., Melillo G., Marone G.: Human basophil/mast cell releasability. V. Functional comparisons of cells obtained from peripheral blood, lung parenchyma and bronchoalveolar lavage in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 139, 1375-1382, 1989.
7. Brandtzaeg P.: Overview of the mucosal immune system. *Current Topics Microbiol. Immunol.* 146, 13, 1989.
8. Sorensen CH., Kilian M.: Bacterium-induced cleavage of IgA in nasopharyngeal secretions from atopic children. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Section C.* 92,58, 1984.
9. Kilian M, Russell MW: Function of mucosal immunoglobulins. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, Bienenstock (Eds) *Handbook of Mucosal Immunology.* 1994, Academic Press, San Diego, p.:127.
10. McMenamin C, Holt PG: The natural immune response to inhaled soluble protein antigens involves major histocompatibility complex (MHC) class I-restricted CD8<sup>+</sup> T cell-mediated but MHC class II-restricted CD4<sup>+</sup> T cell-dependent immune deviation resulting in selective suppression of IgE production. *J Exp Med* 178, 889, 1993.



11. Walker C, Bode E, Boer R, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC: Allergic and non-allergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 146, 109-115, 1992.
12. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 456, 549, 1990.
13. Walsh GM, Mermoud J, Hartnell A, Kay AB, Wardlaw AJ: Human eosinophil, but not neutrophil, adherence to IL-1-stimulated human umbilical vascular endothelial cells in  $\alpha 4\beta 1$  (very late antigen-4) dependent. *J Immunol* 146, 3419, 1991.
14. Stellato C, Collins P, Ponath PD, Soler D, Newman W, LA Rosa G, Li H, White J, Schwiebert LM, Bickel C, Liu M, Bochner BS, Williams T, Schleimer RP: Production of the Novel C-C Chemokine MCP-4 by Airway Cells and Comparison of Its Biological Activity to Other C-C Chemokines. *J Clin Invest* 99, 926, 1997.
15. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1:520, 1989.
16. Barnes PJ.: A new approach to the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 321,1517-1527,1989.

# Légúti pathogének és azok antibiotikum rezisztenciája

Dr.Nagy Erzsébet

SZTE ÁOK Központi Klinikai Mikrobiológia Laboratórium, Szeged

- A légutak normál flórája
- Légúti infekciók mikrobiológiai diagnosztikájának lehetőségei, a klinikai releváns diagnózist befolyásoló tényezők
- Egyes légúti infekciókban szerepet játszó leggyakoribb pathogének és a javasolt antibiotikum választás

## Felső légutak normál flórája

### 1. Szájüreg és pharynx

#### ÁLLANDÓ FLÓRA

*Streptococcus*ok (nem group A)

*Branhamella catarrhalis*

*Neisseira* spp.

*Staphylococcus epidermidis*

*Bacteriodes*, *Fusobacterium*

spirocseták

diphtheroid pálcák

*Lactobacillus*

*Veillonella*

*Peptostreptococcus* és *Peptococcus*

*Actinomyces*

*Candida albicans* és más sarjadzó gombák

*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Haemophilus* spp.

#### ÁTMENETI FLÓRA

*Haemophilus influenzae* (40-80%)

*Streptococcus pneumoniae* (20-40%)

*Staphylococcus aureus*

*Neisseria meningitidis* (5-20%)

*Streptococcus pyogenes* (5-10%)

### 2. Középfül és sinusok

Rendszerint streil.

### 3. Külső fül

#### BŐR FLÓRA

*Streptococcus pneumoniae*

*Pseudomonas aeruginosa*

### 4. Orr

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus aureus*

*Branhamella catarrhalis*

*Streptococcus pneumoniae*

Skin flora

### 5. Larynx

Rendszerint streil.

Felső légutakban rezidens, béta-laktamáz termelő specíesek

*Staphylococcus aureus*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Branhamella catarrhalis*

*Bacteroides fragilis*

*Prevotella (Bacteroides) melaninogenica*

*Fusobacterium nucleatum*

### A felsőlégúti infekciók mikrobiológiai diagnosztikája

#### 1. Direkt mikroszkópos vizsgálat:

(csak előzetes eredményt ad, nem helyettesíti a tenyésztést)

*C.diphtheriae*

Vincent angina

#### 2. Direkt antigén kimutatás:

*Streptococcus pyogenes*

#### 3. Tenyésztés:

orr, torok, nasopharyngealis váladék

(sinusok, középfül)

anaerob tenyésztést csak tályogból vagy krónikus, bűzös  
lehelettel járó fertőzésből végzünk

### **Tonsillo-pharyngitis**

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>vírus infekciók</b>             | antibiotikum adása nem javasolt<br>(entero, adeno, MI, RS)<br>/leggyakoribb 3 éves kor alatt/ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>      | penicillin G (makrolidok)<br>/leggyakoribb 5-10 év között/                                    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | methicillin,<br>II.gen.cephalosporinok  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>      | ampicillin<br>II.-III. gen. cephalosporinok   |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>       | penicillinek (makrolidok)   |
| Vincent angina (anaerobok)         | béta-laktám/béta-laktamáz gátló   |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | penicillin G<br>/gondolni kell rá!!!/   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | makrolidok<br>/fiatal felnőtteknél/   |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>     | tetracyclin, trimetoprim  |
| sarjadzó gomba                     | nystatin helyileg<br>/hematológiai betegknél/   |

### **Felső légúti infekciók gyakori kórokozói és a javasolt antibiotikum terápia (II.)**

#### **Laryngitis**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>légúti vírusok</b>           | antibiotikum adása nem javasolt                                |
| <i>Haemophilus influenzae b</i> | chloramphenicol<br>ampicillin<br>II.-III. gen. cephalosporinok |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | penicillin / makrolidek<br>(rezisztencia esetén) |
| III.gen.cephalosporinok)           |  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | methicillin<br>.gen. cephalosporinok             |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | penicillin G                                     |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  | antituberculosikumok                             |

### Izolált mikroorganizmusok akut sinusitisben

#### Domináló flóra

|  |     |
|--|-----|
| <i>Haemophilus influenzae</i>              | 25% |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>            | 35% |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> | 20% |

#### Ritkábban előforduló baktériumok

streptococcusok  
*Staphylococcus aureus*  
pseudomonasok  
Enterobacteriaceae  
anaerobok: fusobacteriumok  
bacteroidesek  
peptostreptococcusok  
vírusok

Therápia : ampicillin, II.-III.gen. cephalosporinok  
béta-laktám/beta-laktamáz gátló  
makrolidok

#### Indirekt pathogenitás!!!

### Izolált mikroorganizmusok krónikus sinusitisben

Aerob: alfa-hemolizáló streptococcus  
*Haemophilus influenzae*  
*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*  
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*  
pseudomonasok  
*Klebsiella sp.*  
*Proteus sp.*

Anaerob: *Bacteroides sp*  
*Porphyromonas sp*  
*Fusobacterium sp*  
*Peptostreptococcus sp*  
*Peptococcus sp*  
*Veillonella parvula*  
*Propionibacterium sp*

Therápia: aerob-anaerob hatású antibiotikum adása szükséges (indirekt pathogenitás!!!!)

### Alsólégúti fertőzések mikrobiológiai diagnosztikája (I.)

#### **1. Direkt mikroszkópos vizsgálat:**

el kell dönteni hogy a mély légutakból származik-e az anyag

<10/látótér laphámsejt  
>25/látótér leukocytá 100× nagyítás esetén

ha ez igaz - a köpet a mély légutakból származik

leukocyták környezetében keresni kell baktériumokat (G-poz., G-neg.)

saválló festés - TBC presumptív diagnózisa

#### **2. Direkt antigén kimutatás:**

módszerek: latex agglutináció, IF  
vizsgálati anyag: köpet, pleurális folyadék (vér, vizelet)  
mikroorganizmusok: *S.pneumoniae*, *Legionella*, *Bordetella*, *Chlamydia*,  
vírusok, gombák

#### **3. Tenyésztés:**

módszerek: iránydiagnózis alapján

vizsgálai anyagok: köpet, BAL, biopsiás minta, pleurális folyadék, (vér)

## Alsólégúti fertőzések mikrobiológiai diagnosztikája (II.)

### 4. Ellenanyag kimutatás:

módszerek: legkülönbözőbb immunológiai

vizsgálati anyag: savópár (akut és rekonv.)

mikroorganizmusok: *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Bordetella*, *Legionella*,  
vírusok, gombák

### Krónikus bronchitisből izolált baktérium speciestek százalékos megoszlása ha:

#### 1. A bronchus váladék transzport táptalajban került beküldésre és a beküldési idő < 1 óra (82 beteg)

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| <i>H. influenzae</i>  | 68% |
| <i>B. catarrhalis</i> | 45% |
| <i>S. aureus</i>      | 12% |
| <i>S. pneumoniae</i>  | 17% |
| Enterobacteriaceae    | 4%  |
| Sarjadzó gomba        | 2%  |

#### 2. A bronchus váladék transzport táptalajban került beküldésre és a beküldési idő 2-4 nap

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| <i>H. influenzae</i>  | 6%  |
| <i>B. catarrhalis</i> | 8%  |
| <i>S. aureus</i>      | 22% |
| <i>S. pneumoniae</i>  | 2%  |
| Enterobacteriaceae    | 62% |
| Sarjadzó gomba        | 42% |

(Krasemann 1992-es adatai alapján)

### Területen szerzett pneumonia (CAP) feltételezett kórokozói kor/anamnézis szerint

#### Újszülött

*Chlamydia trachomatis*

Vírusok (RS, Parainfluenza, Adeno)

*Streptococcus agalactiae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

Csecsemő, kisgyerek

Vírusok (Influenza, Parainfluenza, RS, Adeno)

*Haemophilus influenzae*

*Streptococcus pneumoniae*

5 éven felüli gyermek, fiatal/középkorú felnőtt

*Mycoplasma pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae*

(*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*)

Idős kor

*Streptococcus pneumoniae* (vagy bármi más)

Aspiráció

Szájflóra - anaerobok

Krónikus bronchitis (dohányzás), alkoholizmus

*Streptococcus pneumoniae*

*Haemophilus influenzae*

Gram-negatív pálcák (Enterobacteriaceae)

Léphiány

*Streptococcus pneumoniae*

*Haemophilus influenzae*

Mycoplasmák makrolid érzékenysége

MIC90 (mg/l)

|                | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | <i>Mycoplasma hominis</i> | <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
|----------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Erythromycin   | 0.015                        | 128                       | 2                             |
| Roxithromycin  | 0.03                         | 64                        | 1                             |
| Clarithromycin | 0.08                         | 64                        | 0.12                          |
| Azithromycin   | 0.002                        | 128                       | 2                             |
| Josamycin      | 0.02                         | 0.12                      | 0.5                           |



**Chlamydiák makrolid érzékenysége**  
MIC (mg/l)

|                | <b>Chlamydia<br/>trachomatis</b> | <b>Chlamydia<br/>pneumoniae</b> | <b>Chlamydia<br/>psittaci</b> |
|----------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Erythromycin   | 0.006-6                          | 0.06                            | 0.1                           |
| Roxithromycin  | 0.03-0.25                        | 0.05-0.125                      | 0.025-2.0                     |
| Clarithromycin | <0.01                            | 0.5                             | 0.05                          |
| Azithromycin   | 0.01                             | 0.06                            | 0.02                          |
| Spiramycin     | 0.5                              | 4.0                             | 4.0                           |
| Josamycin      | 0.03-0.25                        | 0.25                            | 0.25                          |

**Penicillinnel szemben mérsékelten érzékeny és rezisztens  
*Streptococcus pneumoniae* törzsek százaléka**

| <b>Évek</b> | <b>Országos adat (OKI)</b> | <b>SZOTE</b> |
|-------------|----------------------------|--------------|
| 1992        | 34,5 %                     | 37,2 %       |
| 1993        | 32,1 %                     | 34,6 %       |
| 1994        | 39,9 %                     | 36,8 %       |

Az értékelés 1, vagy 10 µg-os oxacillin tartalmú koronggal történt

# **Orrmelléküreg gyulladások gyermekkorban**

Dr. Kadocsa Edit

SZTE ÁOK Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Szeged

## **CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI SINUSITISRE HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK**

1. Gyakori felsőlégúti fertőzések
2. Adenoid vegetatio
3. Rhinitis allergica, asthma bronchiale
4. Immundefektusok
5. Primer ciliáris dyskinesis
6. Mucoviscidosis
7. Gastro-oesophagealis reflux

## **FELSŐLÉGÚTI FERTŐZÉSEK GYAKORISÁGA GYERMEKKORBAN**

2-5 évesek, 8 eset/év

13 % sinusitis

bölcsőde, óvoda (gyakoribb, súlyosabb)

uszocta sinusitisek

Wald, 1992

## **HUMORÁLIS IMMUNDEFEKTUS**

Súlyos, kezelésre nem gyógyuló, recidiváló sinusitisek

56%-ában fordul elő

Shapiro, 1991

## **CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI SINUSITISEK VESZÉLYEI**

Következményei:

fül

garat, gége

alsó légutak betegségei

Szövődményei:

orbitális

intracraniális

felső állcsont osteomyelitis  
homlokcsont osteomyelitis

## CSECSEMŐ- ÉS KIS GYERMEKKORI OKKULT SINUSITISEK TÜNETEI

Heveny: felsőlégúti hurut, láz

köhögés

purulens orrfolyás

orrdugulás

Idült:

köhögés

orrdugulás

hőemelkedés

“következmények”

## IZOLÁLT SINUSITIS SPHENOIDALIS

Mérsékelt, súlyos fejfájás

Serdülőkor

Kórtörténetben: Rhinitis allergica

Sinusitisek

Úszás

Dg. CT/MRI, orrendoscopia

Th: antibiotikum 3-4 hétig

FESS ( ha nem gyógyul/ komplikáció)

Haimi, 1999

FESS= Functional Endoscopic Sinus Surgery

## CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI SINUSITIS KEZELÉSÉNÉL FIGYELEMBE KELL VENNİ

Hajlamosító tényezők?

Immunrendszer érik

Adenoid spontán regressziója

## CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI SINUSITIS KONZERVATÍV KEZELÉSE

Orrfújás, orrszívás

Orrcsepp

Melegítés

Antibiotikum

Mucolytikum

Antiallergikum

Arcüreöblítés

## CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI SINUSITISEK MŰTÉTI KEZELÉSE I.

Adenotomia

FESS / radikális műtét abszolút indikációi: szövödmények

Mucoviscidosis

Allergiás gombás sinusitis

Antrochoanalis polyp

Mucocele

## CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI SINUSITISEK MŰTÉTI KEZELÉSE II.

Relatív indikáció:

Subacut vagy chronicus sinusitis, ami konzervatív kezelésre nem gyógyul

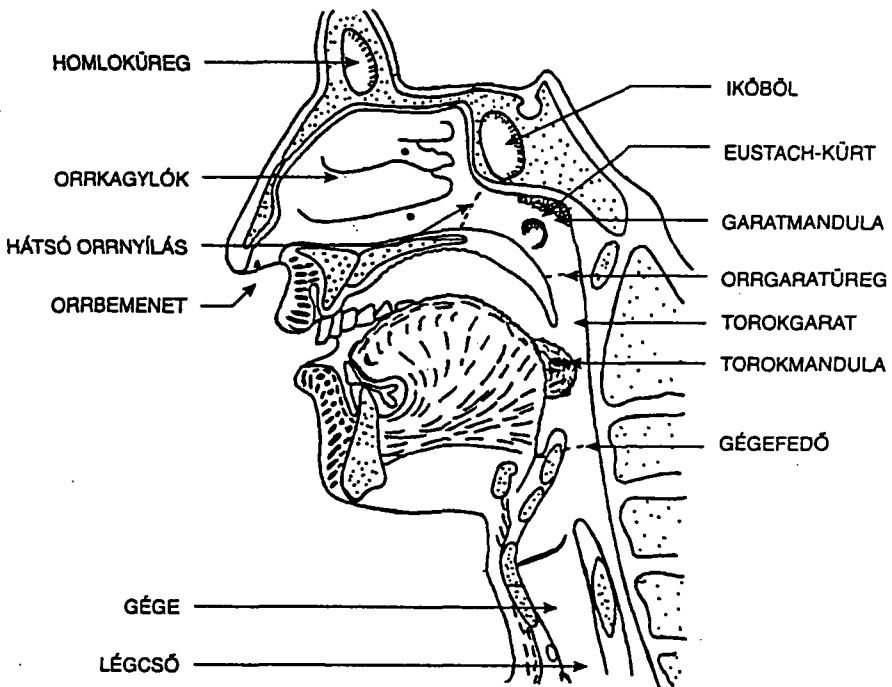
Jones, 1999

## Felsőlégtúti infectiók

Dr. Bittera István  
SZMJV Önkormányzat Gyermekkórháza, Szeged

Pathophysiologiái sajátosságok:

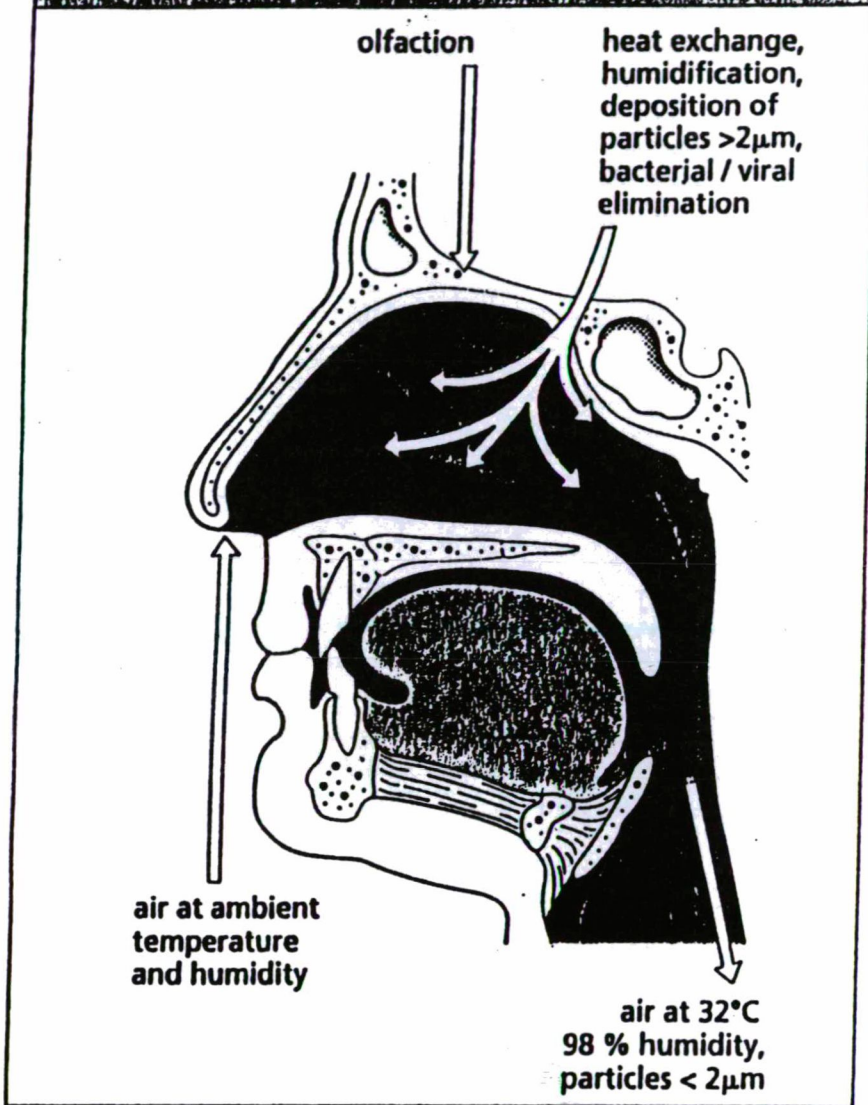
- nyálkahártya gyulladásos beszűrődése, oedemája
- vérkeringés pangása
- fokozott váladéktermelés
- csillók struktúrájának és működésének megváltozása



A rhinitis definíciója

A rhinitis az orr nyálkahártyájának és submucosájának gyulladásos folyamatokkal jellemzett elváltozása (gyulladása), amelyben az alábbi tünetek legalább egyike hetente több napon keresztül, napi egy vagy több órán át fennáll: orrfolyás, tüsszögés, orrdugulás, orrvizketés.

## Functions of the Nose



Gyermekekori rhinitisek csoportosítása

Fertőzős

- Acut
- Chronicus
- Specifikus
- Nem specifikus

## Vírusfertőzések

- Korai életkorban az atópiás válasz kialakulását segítik elő. /Vírus-ellenes specifikus IgE jelenik meg./
- Asthma bronchiale, rhinitis allergica exacerbációját okozhatják /kb. 80%/.
- Bronchushyperreaktivitás oka lehet.
- Légúti nyálkahártya ciliaris aktivitásának csökkenését okozzák. /Secunder ciliaris dyskinesis./
- Tavasztól őszig: ECHO, Coxackie, Rhinovirus
- Télén: Influenza, Parainfluenza, RSV

## Rhinovirus

### Infectio:

- 75%-ban rhinitis  
pharyngitis  
bronchitis  
chr. Bronchitis /felnőttkorban/
- csúcs IV-V, IX. hó
- epithelium felszínén lévő ICAM-1 a receptora.

## RSV /Respiratory syncytial virus/

### Infectio

- 2 éves korig 100%-os fertőzöttség
- fiú:lány = 1.5:1
  - rhinitis 60-90%
  - bronchiolitis 10-40% /letalitas 2%/
  - pneumonia
- csúcs I-II-III. hó
- után a betegek 1/3-ában asthma bronchiale alakul ki.

## Gyermekekori rhinitisek

### Fertőzések:

#### SPECIFIKUS:

- Rhinoscleroma /KLEBSIELLA RHINOSCLEROMATIS/ rel. gyakori
- TBC, lues, stb. elvértve

## Gyermekekori rhinitisek

### Fertőzések:

Mycoticus eredetű rhinosinusitis

/leggyakrabban ASPERGILLUS FUMIGATUS/

Előfordulása növekszik, gondolni kell rá.

Gyermekkori rhinitisek csoportosítása

Allergiás:

- Szezonális
- Perennialis

Gyermekkori rhinitisek csoportosítása

Egyéb etiológiájú rhinitisek:

- |                       |               |
|-----------------------|---------------|
| - idiopathiás /NARES/ | - élelmiszer  |
| - hormonalis          | - gyógyszer   |
| - /foglalkozási/      | - emocionális |
| - környezeti          | - /atrophias/ |

Hormonális rhinitis

Ösztrogén az ornyálkahártya működését befolyásolja.

- Pubertas
- Menstruáció
- Fogamzásgátlók
- Terhesség

Rhinitises tünetek /orrdugulás, orrfolyás, tüsszentés/ jelentkezhetnek.

Környezeti ártalmak okozta rhinitis

Gyermekek életük 90%-át épületen belül élik le.

Házon belüli környezetszennyezők: /Jó szigetelés!/?/

- nitrogén oxidok, szénmonoxid, széndioxid, kéndioxid

Fő forrás: konyhai gáztűzhely, gázkonvektor, dohányzás

- formaldehid

Szint nő: nagy forgalmú utak mentén, gázszilikát épületekben.

Házon kívüli környezetszennyezők:

- Nitrogén dioxid, ózon, hideg levegő - allergiás betegségek incidenciáját növeli.

Epithelsejtekből proinflammaticus mediátorok /citokinek, ICAM, kemokin stb./ szintézise fokozódik.



## Gyermekekori chronicus rhinitisek differenciáldiagnózisa

### Strukturális és mechanikai eltérések:

- orrsövényferdülés
- orrkagyló hypertrophia
- adenoid vegetatio
- idegentest
- choanalis stenosis, atresia

### Gyermekekori chronicus rhinitis oka:

- primaer ciliaris dyskinesis
- egyéb mucociliaris transzport-rendellenesség
- cystas fibrosis
- immundefektusok

## Gyermekekori chronicus rhinitisek differenciáldiagnózisa

### Sinusitis:

- acut
- chronicus

### Orr- és melléküreg-polyposis

### Liquorfistula

### Tumorok:

- benignus
- malignus

### Granulomák:

- Wegener
- Sarcoidosis
- Egyéb

## Gyermekekori chronicus rhinitis

### Szövődményei:

- orrmelléküreg gyulladás
- acut/chronicus otitis media

### Következményei:

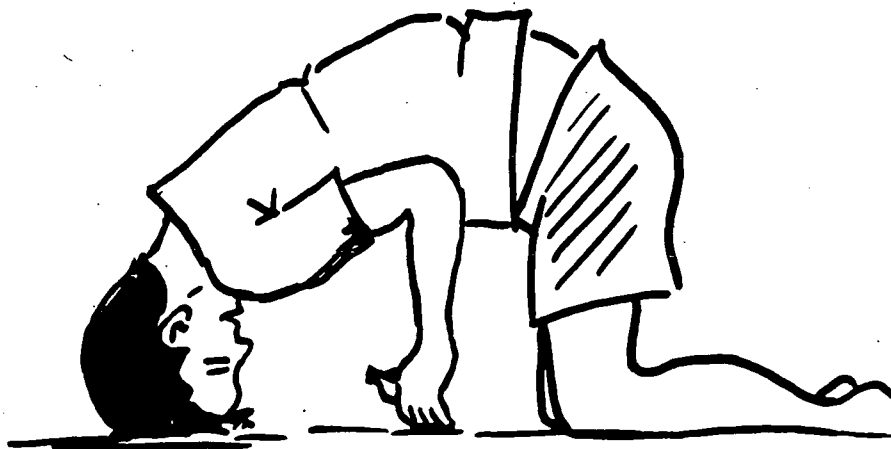
- cephalalgia
- orofacialis, dentalis deformációk
- gingiva hypertrophia
- gótikus szájpgadlás
- fejletlen orr, haránt redő
- szaglás csökkenése, elvesztése
- fáradékonyság
- dekoncentráció
- bruxizmus

## Gyermekkori rhinitis terápiája

- Pontos diagnózis /anamnesis, consiliumok/
- Prevenció /fertőzés kerülése, a továbbterjedés megakadályozása/
- Orrvádék eltávolítása
- Sollux lámpa, URH kezelés

Gyógyszerek előírás szerinti és ideig történő alkalmazása!!

- Lohasztó orrcsepp
- Nyákoldás /lokális, szisztémás/
- Immunstimulálás /lokális, szisztémás/
- Speciális kezelés /pl.: antivirális, antimycoticus, antiallergiás, SIT, stb./



IRS  
(1967)

Institut de Recherche Scientifique

Nem specifikus helyi védekezés  
(Lizozim

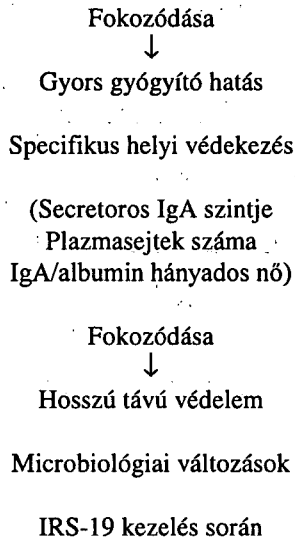
Interferon  
Oxigénnyelők  
Makrofágok

19  
(LIZATUM)

Strept. Pneum.  
Strept. csoport  
Staph. Aureus csoport  
Peptostreptoc.  
Neisseria  
Haem. Influenz.  
Klebsiella Pneum.

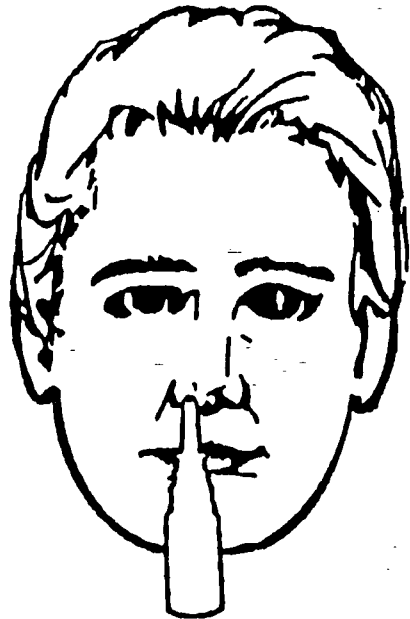
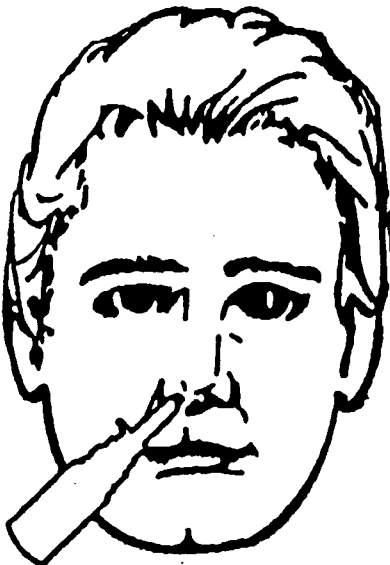
termelés nő

termelés csökken  
száma nő)



1. A párhuzamos mintákban a korábbi pathogén bacteriumok (Str. Pneum., H. Infl., Moraxella) eltűntek.
2. A nasopharynx normális bacteriumflórája megjelent.

A szteroid orrspray-k alkalmazásának helyes technikája: A spray fúvókáját az orr oldalsó és felső része felé kell irányítani (nem az orrövény közepe irányába). Így a spray a lateralis orrfalra kerül és nem okoz septum-irritációt.



| DRUGS<br>DOSAGE<br>No OF PATIENTS                                   | NASAL SYMPTOMS<br>SCORE |                   | NASAL INSPIR. PEAK<br>FLOW |                   | RHINOTHERMOMET<br>RY |                    |
|---|-------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|
|   | BEFORE                  | AFTER             | BEFORE                     | AFTER             | BEFORE               | AFTER              |
| <b>FLLUTICASONE</b><br>nasal spray<br>(Average: 182 ug/day)<br>N=17 | 4,8 +/- 2,7             | xx<br>1,6 +/- 2,2 | 71 +/- 53                  | x<br>103 +/- 56   | 35,4 +/- 1,0         | xx<br>33,9 +/- 1,4 |
| <b>BUDESONIDE</b><br>nasal spray<br>(Average: 247 ug/day)<br>N=17   | 5,7 +/- 3,6             | xx<br>2,7 +/- 2,3 | 75 +/- 42                  | N.S.<br>95 +/- 44 | 35,1 +/- 1,3         | xx<br>34,1 +/- 1,0 |

xx =  $p < 0,001$

x =  $p < 0,01$

N.S. = not sign.

# Gyermekekori pneumoniák antibiotikum kezelése és szövődményei

Dr. Draskóczy Miklós  
SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

## Gyermekekori pneumoniák antibiotikum kezelése

### Nehézségek:

1. a kórokozók kimutatása nehéz
2. bakteriális/atipusos/virális pneumoniák elkülönítése nehéz
3. növekvő antibiotikum rezisztencia
4. új antibiotikumokkal kevesebb a tapasztalat
5. új antibiotikumok ára magasabb
6. egyéni antibiotikum túlérzékenység

### Célzott antibiotikum kezelés lehetőségei:

1. haemocultura
2. pleura punctatum
3. bronchoscopos váladék
4. köpet ( neutrophil>25, epithelsejt<25/látótér)
5. (nasopharyngealis tampon - félrevezető lehet)

### Empirikus antibiotikum kezelés szempontjai gyermekekori pneumoniákban

- életkor
- súlyosság
- általános állapot:     -láztalan/jó ált.állapot  
                              -lázas/elesett
- betegség kezdete:     -fokozatos  
                              -hirtelen
- kísérő tünetek:  
                              -végtagfájdalom  
                              -rhinitis  
                              -bronchialis obstructio  
                              -pharyngitis  
                              -otitis media
- szövődmények:  
      -pleuritis,empyema,abscessus
- radiológia:  
      -lobaris-, broncho-, interstialis pneumonia
- epidemiologia

## Empirikus antibiotikum kezelés szempontjai (2)

- alapbetegség:

- leromlott állapot
- mentális retardatio
- rossz szájhygiéne
- kórház/intenzív osztály
- gépi lélegeztetés
- immunodeficienciák
- HIV
- cytostaticum/immunosuppressio
- immotilis cilia sy
- mucoviscidosis

### Pneumoniák antibiotikum kezelése kórokozók szerint

#### Streptococcus pneumoniae

- penicillin érzékeny törzsek:  
penicillin i.v. (ampi-, amoxycillin, 2. és 3. gen.cephalosporinok)
- penicillinre mérs. érzékeny törzsek (MIC: 1-2 mg/l):
- penicillin rezisztens törzsek (MIC: 2-4 mg/l): emelt adagban ampi-, amoxycillin, cefuroxim, ceftriaxon
- penicillin rezisztens törzsek (MIC>4 mg/l): emelt adagban cefuroxim, ceftriaxon vancomycin, carbapenemek

hatásos még: clindamycin, makrolidok

### Pneumoniák antibiotikum kezelése kórokozók szerint (2)

#### Haemophilus influenzae

ceftriaxon, cefotaxim  
amoxycillin/clavulansav  
ampicillin/sulbactam  
cefuroxim

(általában hatásos még: clarithromycin, azithromycin)

nem hat: clindamycin!

#### A és B típusú Streptococcusok

penicillin  
minden béta-lactam  
erythromycin

### **Pneumoniák antibiotikum kezelése kórokozók szerint (3)**

#### **Staphylococcus aureus**

Methicillin sensitiv törzsek (MSSA):

oxacillin  
cefuroxim  
ceftriaxon  
amoxycillin/clavulansav  
ampicillin/sulbactam  
aminoglikozidok

Methicillin resistens törzsek(MRSA):

csak vancomycin  
és teicoplanin!

Staphylococcusokra nem hatnak a 3. generációs orális cefalosporinok!

### **Pneumoniák antibiotikum kezelése kórokozók szerint (4)**

#### **Mycoplasma pneumoniae**

makrolidok  
doxyciklin ( 8 év felett!)

#### **Chlamydia pneumoniae**

makrolidok  
doxyciklin ( 8 év felett!)

#### **Legionella pneumophila**

makrolidok

#### **Pneumocystis carinii**

trimethoprim/sulfamethoxasol  
pentamidin

#### **Bordetella pertussis**

erythromycin  
trimethoprim/sulfamethoxasol

### **Pneumoniák antibiotikum kezelése kórokozók szerint (5)**

#### **Klebsiella pneumoniae**

3.gen.cefalosporinok  
aminoglikozidok

Pseudomonas aeruginosa

pipera/mezlo/ticarcillin  
ceftazidim  
imipenem  
tobramycin  
ciprofloxacin

Burkholderia (Pseudomonas) cepacia

trimethoprim/sulfamethoxazol  
imipenem  
ciprofloxacin

Anaerob bacteriumok

amoxycillin/clavulansav  
ampicillin/sulbactam  
clindamycin  
metronidazol

**Újszülöttkori pneumóniák kórokozói és az antibiotikum kezelés**

Újszülött:

Streptococcus B  
Esherichia coli  
Enterobacteriaceae  
Listeria monocytogenes  
Staphylococcus aureus  
Klebsiella pneumoniae

Therapia: ampicillin+gentamycin i.v.

MRSA gyanú esetén vancomycin+gentamycin i.v.

**Otthon szerzett pneumóniák kórokozói és az antibiotikum kezelés (1)**

Csecsemő (2 hét-6 hó):

Staphylococcus aureus  
Haemophilus influenzae  
Streptococcus pneumoniae  
Chlamydia trachomatis  
vírusok (RSV, adeno, parainfluenza)



**Therapia:**            elesett/lázás:  
                              cefuroxim i.v.  
                              ceftriaxon i.v.  
                              amoxycillin/clavulansav i.v.  
                              ampicillin/sulbactam i.v.

enyhe/láztalan:  
erythromycin p.o.

### **Otthon szerzett pneumoniák kórokozói és az antibiotikum kezelés (2)**

**Kisdéd (7 hó-5 év):**  
                              vírusok (RSV, adeno, parainfluenza)  
                              Haemophilus influenzae  
                              Streptococcus pneumoniae  
                              Staphylococcus aureus

**Therapia:**            elesett/lázás:  
                              cefuroxim i.v.  
                                      ceftriaxon i.v.  
                                      amoxycillin/clavulansav i.v.  
                                      ampicillin/sulbactam i.v.

enyhe/láztalan:  
szoros obszerváció

### **Otthon szerzett pneumoniák kórokozói és az antibiotikum kezelés (3)**

**Iskolás (6 év-10 év):**  
                              Streptococcus pneumoniae  
                              Haemophilus influenzae  
                              Mycoplasma pneumoniae

**Therapia:**  
                              elesett/lázás:  
                                      cefuroxim i.v./p.o.  
                                      ceftriaxon i.v.  
                                      amoxycillin/clavulansav i.v. /p.o.  
                                      ampicillin/sulbactam i.v. /p.o.

enyhe/láztalan:  
erythromycin p.o.

## Otthon szerzett pneumoniák kórokozói és az antibiotikum kezelés (4)

### Serdülő (11 év-18 év):

Mycoplasma pneumoniae  
Chlamydia pneumoniae  
Streptococcus pneumoniae

### Therapia:

elesett/lázás:

cefuroxim i.v./p.o.  
ceftriaxon i.v.  
amoxycillin/clavulansav i.v. /p.o.  
ampicillin/sulbactam i.v. /p.o.

enyhe/lázatlan:

erythromycin p.o.

5 éves kor felett súlyos, nem tisztázott aetiológiájú, közösségben szerzett pneumoniában i.v. béta-lactam+i.v.makrolid adása megfontolandó!

## Pneumoniák szövődményei

Kezelésre nem javuló pneumonia esetén szövődményre kell gondolni: empyema, abscessus.

## Parapneumoniás pleuritis

### 1. pleuritis sicca:

- kínzó, száraz köhögés
- mellkasi szúró fájdalom
- csökkent légzési kitérés
- dörzszörej

### 2. pleuritis exsudativa (serosus→purulens)

- láz, elesettség
- dyspnoe
- halkult légzési hang
- tompulat

Diagnosis:

Mrtg  
Mellkasi UH  
Pleura punctio

## Pleuralis izzadmányok differenciáldiagnosisa:

Pleura punctatumból javasolt vizsgálatok:

Kenetfestés: M-G-G, Gram,  
Ziehl-Neelsen  
Kémiai vizsg: pH, glucose, LDH,  
protein  
Tenyésztés: aerob, anaerob, Koch

|         | <u>Transsudatum</u> | <u>Exsudatum</u> |
|---------|---------------------|------------------|
| pH      | 7,3↑                | 7,3↓             |
| glucose | 100 mg/dl↑          | 100 mg/dl↓       |
| LDH     | 1000 E/l↓           | 1000 E/l↑        |
| protein | 3 g/l↓              | 3g/l↑            |

## Pleuralis izzadmányok differenciáldiagnosisa (2.)

Bakt.parapneumoniás:

exsudatum, zavaros/gennyyes,  
neutrophil granulocyták

Tuberculosis:

exsudatum, ált. savós,  
ált. lymphocyták, egyoldali

Tumor: exsudatum, ált. véres,  
lymphocyták, tu-sejtek

Autoimmun: transsudatum/exsudatum,  
ált.savós

Cardialis: transsudatum, savós

Nephrosis sy: transsudatum, savós

Haemothorax: vér, htk↑

Chylothorax: chylus, tejszerű, triglicerid↑

## Parapneumoniás pleuralis exsudatum kórokozói

Staphylococcus aureus (6 hó alatt)  
Haemophilus influenzae (6 - 24 hó)  
Streptococcus pneumoniae

Streptococcus A  
anaerobok  
Mycoplasma pneumoniae  
vírusok

### **Parapneumoniás pleuralis exsudatum kezelése**

Punctio: kevés, serosus váladék

Tartós szívás: sok, purulens váladék

Antibioticum:

1. célzott
2. pneumonia valószínű kórokozója szerinti
3. intravenás
4. jól penetráló (clindamycin)
5. hetekig

### **Empyema komplikációi**

- pyo-ptx
- letokolódás
- tüdőtályog
- pericarditis
- borda-osteomyelitis
- peritonitis/subphrenicus tályog
- sepsis

### **Tüdőtályog**

Keletkezése:

1. pneumonia beolvadása
2. haematogen szórás (sepsis, góc)
3. aspiratio

Tünetek:

magas láz  
hidegrázás  
elesettség  
mellkasi fájdalom  
köhögés  
gennyes/véres köpet

Diagnózis:

Mrtg  
Mellkasi CT

Diff.diagnosis:Tbc-s caverna

Congenitalis cysták  
Cystadenomatosus malformatio  
Echinococcus cysta

## **Tüdőtályog (2)**

Kórokozók:

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae  
Pseudomonas aeruginosa  
Haemophilus influenzae  
Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus B  
anaerobok  
Mycoplasma pneumoniae  
vírusok

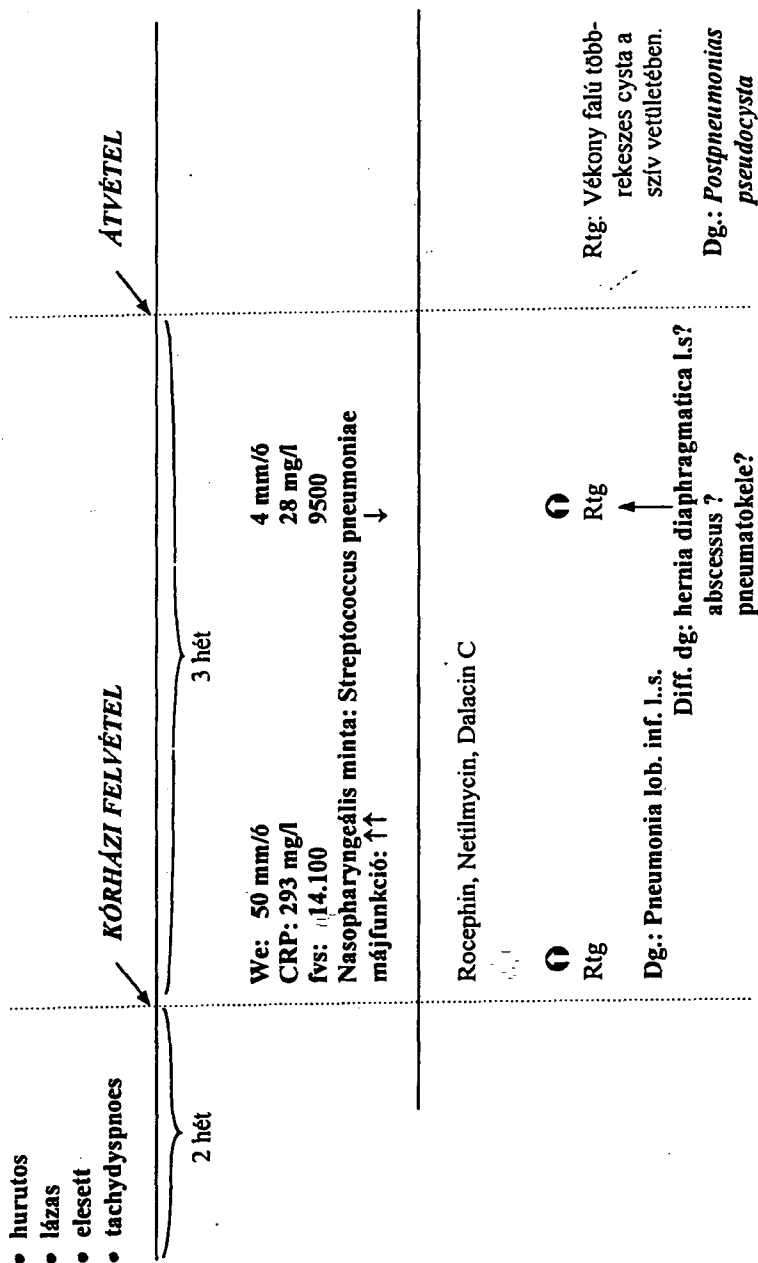
Antibiotikum kezelés:

1. célzott
2. pneumonia (feltételezett)  
kórokozójának megfelelő
3. staphylococcusra ható
4. jól penetráló(clindamycin!)
5. i.v.
6. hetekig

## Esetbemutatás

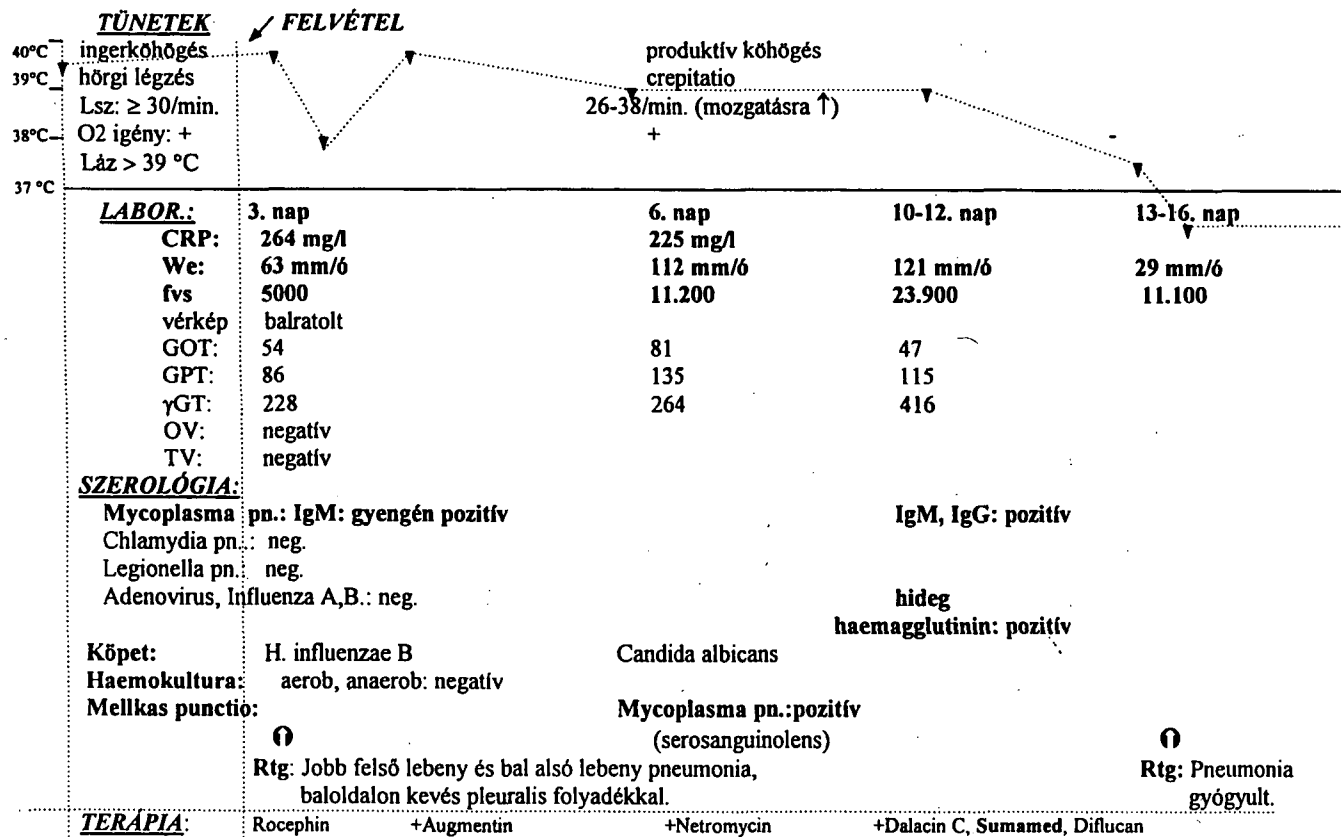
Dr. Bede Olga

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged



**MYCOPLASMA PNEUMONIAE okozta kétoldali atípikus pneumonia**

G.E.18 év, lány







## **ASTHMA BRONCHIALE**



# Genetikai hajlamosító tényezők az asthma pathogenezisében

dr. Raskó István

MTA Szegedi Biológiai Központ, Szeged

Korunk orvostudománya néhány éve még hihetetlennek tűnő lehetőséget kapott a molekuláris genetika, rekombináns géntechnológia eredményei révén. Az antibiotikumok felfedezése és alkalmazása óta nem volt még olyan általános jelentőségű és nagy horderejű felfedezés, amely hasonló forradalmi változást és perspektívát jelentett volna. Valódi paradigmaváltás zajlik le, átformálódik a feltett kérdések köre és mélysége, felgyorsul az alkalmazás lehetősége. Új típusú diagnosztikai megközelítések, új terápiás targetek megismerése, új, oki, gyógyítási módok, a personalizált medicina megjelenése azok a jellegzetességek, amelyek a 21. századi trendeket megszabják.

A genetika egyik klasszikus paradigmája a "veleszületett metabolizmus hibái" fogalma. Alapja a mutációt szenvedett gén által termelt "hibás" termék, amely végül a betegség tüneteit okozza. A környezet ugyan van valamilyen hatással a tünetekre, de a génhiba az elsődleges és elégséges kiváltó ok. Ez az oki összefüggés alkalmazható a születések 1.25%-ra, ahol olyan klasszikus mendeli rendellenesség fordul elő, mint a cysticus fibrózis, Duchenne izomsorvadás, vagy a sarlósejtes anaemia. Ezek a betegségek azonban még sikeres gyógyításuk esetén is csak minimális kihatással vannak a népesség egészségére. A legtöbb gyakori betegség aetiológiájában, mint a diabetes, asthma, hipertensio, szív-érrendszeri betegségek, pszichiátriai kórképek, genetikai komponens is szerepel. Ez azt is jelenti, hogy az emberiség kb 60-65%-a **részben genetikai eredetű** betegségben hal meg. A "veleszületett metabolizmus hibái" paradigma ezekre a betegségekre nem alkalmazható. Itt a betegség kialakulása a környezet és a génműködés interakciójának az eredménye.

Ahhoz, hogy ezt az új koncepciót megvilágítsuk, óhatatlanul vissza kell tekintenünk a genetikai kutatás két fő ágának kialakulási történetére. A **kvantitatív genetika** és a **molekuláris genetika** a biológia történetének két meghatározó eseményéből eredeztethető.

1859-ben Darwinnak a *Fajok eredete* c. műve inspirálta unokaöccsét, Francis Galtont, hogy az emberi viselkedés tanulmányozásában vegye figyelembe az öröklődést is. Ez vezette el Galtont a kvantitatív genetikai módszerek, a családi hasonlóság statisztikai értékelése, az ikervizsgálatok alkalmazásához. (Darwinnak és Galtonnak egyébként fogalmuk sem volt arról, hogy az öröklődésnek mik a szabályai, mert bár Darwin megkapta egy különös morva szerzetes kéziratát, aki 1866-ban a kolostor kertjében borsóval végzett kísérletei eredményét írta le, azonban azt soha sem olvasta el).

A mendeli öröklődés törvényei közlése volt a második fő esemény. Ezek a törvények kiválóan alkalmazhatók voltak a monogénes betegségek öröklődési sajátosságainak meghatározására. A századfordulón, amikor a mendeli törvények újrafelfedezése megtörtént, a mendeliánusok helytelenül, egyetlen hibás gén öröklődési patternjét próbálták a komplex betegségekre is alkalmazni. Ezzel szemben, a galtoniánusok szerint az öröklődés egyszerű szabályai nem jellemezhetik az emberi tulajdonságok komplexitását, amelyek kvantitatíve oszlanak meg. A mendeliánusoknak igazuk volt abban, hogy a mendeli "elemek", amelyeket 1909-ben neveztek először géneknek, pontosan meghatározzák az öröklődés folyamatát, de tévedtek abban, hogy a

komplex tulajdonságok egyetlen génnel meghatározhatók. A galtoniánusok hibáztak a mendeli öröklődés törvényeinek a negligálásában, de igazuk volt, hogy egyetlen gén nem határozhatja meg a komplex tulajdonságokat. Fisher szerint a gének a Mendel által leírt módon öröklődnek, de ha több gén határoz meg egyetlen tulajdonságot, akkor kvantitatív megoszlás várható.

A genetika két irányvonalának szétválása az 1980-as évekig folytatódott. A molekuláris biológiai vizsgáló módszerek fejlődésével lehetőség nyílt a monogénis betegségeket kiváltó hibás működésű gének rutin izolálására, genetikai térképhelyének meghatározására. Mivel nyilvánvaló, hogy ezek a génhibák a populáció szintjén kis jelentőséggel bírnak, a molekuláris genetikusok az új módszereket a komplex betegségek genetikai hátterének a megfejtésében kezdték alkalmazni. A kvantitatív irányzat hívei pedig gyorsan realizálták, hogy az új technológia hasznosítható a kvantitatív tulajdonságokban mindig jelenlévő genetikai komponens meghatározására. Így, a két irányzat a komplex betegségek megértésében mára közelít egymáshoz.

Az egyszerű génhibák pörölycsapásként is elpusztíthatják a normális fejlődést, de egyre többen elfogadják, hogy a normális egyedfejlődés igen nagyszámú gén együttes szabályozott működésének az eredménye. Míg előzőleg a kvantitatív genetika hívei úgy gondolták, hogy a komplex tulajdonságokat annyiféle igen kis egyedi hatást kifejtő gén határoz meg, hogy azonosításuk lehetetlen, addig ma már ismert, hogy ezeket különböző befolyással bíró géncsoportok határozzák meg, amelyek közül a nagyobb hatásúak azonosíthatók. Ezeket a géneket összefoglalóan QTL-nek hívjuk az angol *quantitative trait loci* rövidítéseként. Az állatmodellek vezettek el olyan komplex betegségeket, mint a diabetes, a hipertensio és a viselkedési abnormalitásokban szerepet játszó QTL-ek egy részének azonosításához. Humán vonatkozásban ugyanis nem, vagy csak igen szerencsés esetekben alkalmazható a genetikában rutinszerűen használt nagy pedigrék kapcsoltsági vizsgálata, amely segítségével a betegségekben szerepet játszó kromoszómális régiók azonosíthatók lennének. Ezen felül a tradicionális kapcsoltsági analízisek feltételezik, hogy a rendellenességek valóban rendellenességek és a családokban hibás működésű gének öröklődésének a következményeként jelennek meg.

Egy másik irányzat a komplex betegségek esetében nem a hibás gének egy családon belüli öröklődését, hanem a populáció szintjén a betegségekhez kapcsolható alléleket határozza meg. Ezek olyan, a DNS szekvenciákban meglévő karakterisztikus változatok, amelyek öröklődése a mendeli szabályoknak megfelelően nyomon követhető és meglétük, vagy hiányuk molekuláris genetikai módszerekkel bizonyítható.

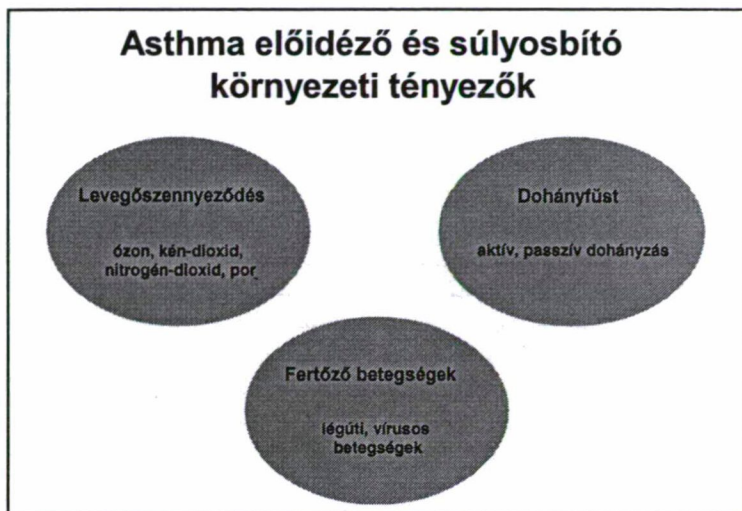
A komplex betegségek analízisében különböző szintek alakultak ki. A klinikusok a betegségek tünetei alapján diagnosztizálják azokat, a molekuláris genetikusok a géneket és termékeiket sejtszinten jellemzik, a klinikai genetikusok család- és allélasszociációs vizsgálatokkal a meghatározó géneket kromoszómákra térképezik, betegségekre hajlamosító allélkombinációkat keresnek, és végül a klinikusok a labordiagnózis alapján az érintetteknek preventív tanácsokat adnak.

Az új millennium hajnalán úgy gondoljuk, hogy tudjuk, a hiba a génjeinkben van. A múltban a genetika keveset tudott az orvostudomány fő vonulataihoz adni. Most, a biotechnológia és a **Humán Genom Project** eredményei alapján az orvosgenetikusok hosszútávon megígérhetik a leggyakoribb felnőtt korban kezdődő betegségek diagnózisát és gyógyítását. Legkésőbb 2001-re a teljes emberi genom, a kb. 100 000 gén szekvenciája ismert lesz. Eddig több mint 8000 gént katalogizáltak (Online Mendelian Inheritance in

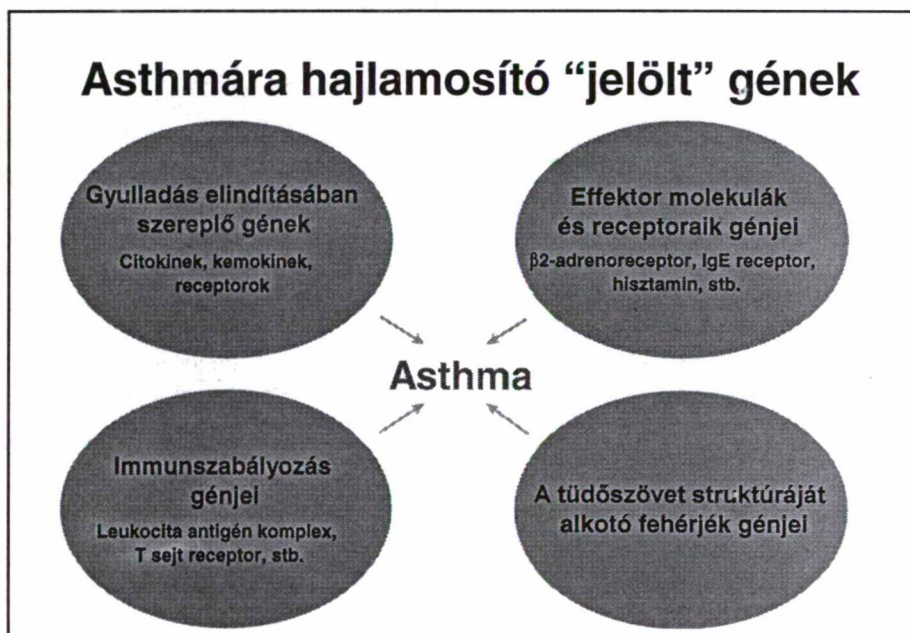
Man, OMIM, 1997) Az eddig azonosított gének nemcsak ritka metabolikus rendellenességekkel, speciális malformációkkal kapcsolatosak, hanem olyan géneket is azonosítottak, amelyek gyakori megbetegedésekre hajlamosítanak. Amint ezek a környezettel (ami magában foglalja a kémiai, fizikai, szociális, pszichológiai, táplálkozási faktorokat, a fertőző ágenseket) interakcióba lépnek, a rizikó olyan mértékben növekszik, hogy krónikus, gyakori kórképek alakulnak ki, mint pl. az asthma, a rákos megbetegedések, a cardiovascularis betegségek, vagy mint az Alzheimer- kór.

A komplex, genetikai komponensű kórképek esetében a családi halmozódás nem mindig egyértelmű és a hajlamosító allél megléte még nem jelenti a betegség manifestációját. Ebben a vonatkozásban az I. típusú diabetes mellitus a jó modell. Itt kimutatható, hogy a fő hisztokompatibilitási komplex (HLA) génjei közül, ha két allél (az egyikben a HLA  $\alpha$ -lánc 52-es pozíciójában arginin, a másikban a HLA  $\beta$ -lánc 57-es pozíciójában asparagin helyett más aminosav található) homozygota formában jelen van, akkor a betegség korai gyermekkorban jelentkezik és lefolyása súlyosabb. A betegség súlyossága a hajlamosító allélek számával korrelációba hozható. A betegség komplex formáját támasztja alá az a tény, hogy a legutóbbi vizsgálatok szerint még számos gén vehet részt a predispozíció kialakításában, azonban egyiknek sincs olyan nagy hatása, mint a HLA komplex alléljeinek.

Az asthma a komplex betegségek egyik modelljeként is tekinthető, ugyanis eddig jórészt ismeretlen gének és a környezeti tényezők interakciója eredményeként alakul ki. Általában a gyermekek 10%-a asthmás, nagyrészt az athopiás szindróma részeként, amely az allergia, asthma, szénanátha és ekcéma tünetegyüttest foglalja magába. Az asthma az esetek egy részében családi halmozódást mutat, előfordulási gyakorisága az utóbbi évtizedekben jelentősen megnőtt különösen a nyugati világban. A környezeti tényezők és a genetikai faktorok kölcsönhatása komplex módon megy végbe, amely a betegségre való fogékonysághoz, majd a betegség kialakulásához vezet. Érdekes módon a környezeti tényezők közül a környezeti szennyezésnek kevesebb szerepe van az asthma kialakulásában, mint gondolnánk, hiszen a leggyakrabban az Egyesült Királyságban, Ausztráliában, Új-Zélandon az Ír Köztársaságban fordul elő és legalacsonyabb az előfordulási aránya Kelet-Európában és Kínában. Jelenleg az a feltételezés, hogy a genetikailag hajlamos egyének külső allergénekkal történt szenzitivizáció után fejlesztik ki a betegséget. Ezek közül az allergének közül vezető helyen említik a háztartási akta vagy a csótányok elporladt maradványait. A környezeti allergén expozíció szintje befolyásolja a szenzitivizálás mértékét és az asthma súlyosságát. Az asthmát előidéző és súlyosbító környezeti tényezőket mutatja be az 1. ábra.

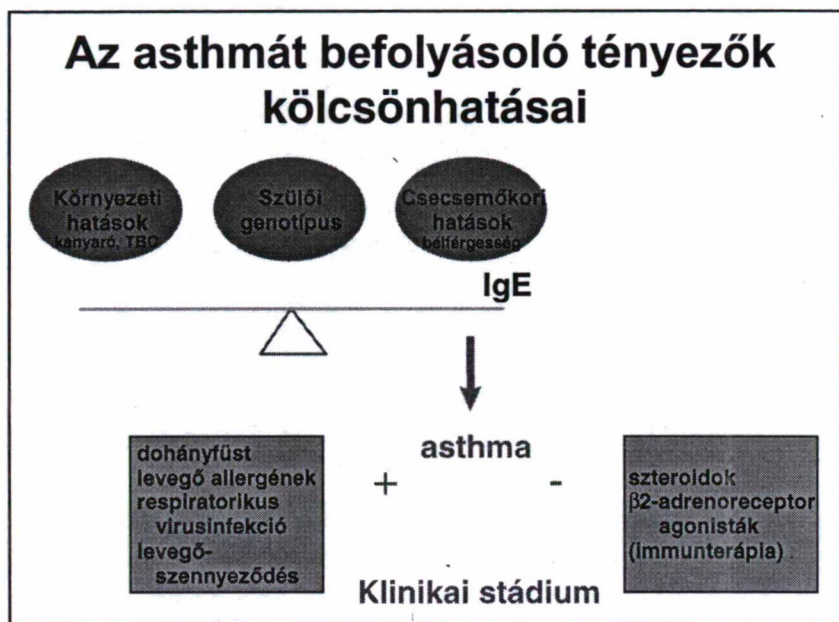


Ami az asthmát hajlamosító genetikai faktorokat illeti, itt négy gén család egyedi génjei játszhatnak szerepet a genetikai hajlam kialakításában. Ezt a négy gén családot mutatja a 2. ábra.



Különösen fontos két géncsalád szerepe, amelyek közül az egyik a gyulladások kialakításában, a másik pedig az immunszabályozás befolyásolásában játszik szerepet.

Végül a 3. ábra szemlélteti azt a bonyolult interakciót, ami a betegség súlyosságát kialakítja.



Az ábrán látható libikóka közepét foglalják el a szülőktől örökölt haplotípusok, amelyek a libikókát vagy az asthma irányában hajlamosító génekként, vagy az asthma előfordulását csökkentő, védő génekként szerepelnek. Környezeti hatások, ahogy mondtuk az előzőekben, mind súlyosbító tényezőként szerepelhetnek, de lehetnek olyan környezeti hatások, amelyek csökkentik az asthma előfordulási gyakoriságot. Így például megfigyelték azt, hogy a korai életkorban elszenvedett fertőzések (TBC, Hepatitisz A, Kanyaró) csökkenthetik az allergia kifejlődésének rizikóját. Más faktorok növelhetik ezt a rizikót, mint például respiratorikus vírus fertőzések vagy a bélférgesség, amelyek mind megnövekedett immunglobulin E szérumszintet eredményeznek. Amennyiben az asthma kialakul, úgy vannak faktorok amelyek a betegség exacerbációját okozzák, amelyeket az ábra pozitív nyíl jelöl és természetesen a különböző terápiás beavatkozások a betegség tüneteit visszaszoríthatják.

Az asthma pathogenezisében szerepet játszó valamennyi gént és azok interakcióját valószínűleg egy teljesen új diagnosztikus módszer, a DNS chip technológia fogja megoldani. A 21. századi molekuláris genetikai vizsgálatok egyik legígéretesebb módszere a **DNS chip technológia**, amely forradalmasítani fogja mind az alkalmazott, mind az alapkutatókat. Gyökeres változást hozott a bevezetése, amelyre 1996-tól került sor. A DNS chip a mikroelektronikában használatos fotolitográfiai módszerrel készített elrendezett oligonukleotidok rendszere, a mikroelektronikában használatos chipnél alig nagyobb felületen. Segítségükkel teljes genomok összehasonlítására, genetikai betegségeket okozó

mutációk pontos természetének megállapítására, komplex betegségek (így az asthma) pathomechanizmusában szerepet játszó gének azonosítására, a carcinogenezis molekuláris alapjainak diagnózisára, egyazon sejt különböző génkifejeződési állapotának összehasonlítására, egyes mikrobiális fertőzések fertőző ágensei kimutatására, speciális DNS szakaszokhoz kötődő, a génműködés szabályozásában résztvevő proteinek és azok DNS kötő helyeinek azonosítására nyílik mód, hogy csak néhányat említsünk a lehetséges alkalmazási területek közül.

A technológia alapja a DNS chipre hibridizált fluorokrómmal jelzett vizsgálandó DNS molekulák szekvenciaazonossággal arányos fluoreszcencia intenzitásának scannelése egy CCD kamerához kapcsolt megfelelő tartományban gerjeszthető argon lézer scannerrel, amely olyan komputerhez csatlakozik, amelynek memóriája "tudja", hogy mely ponton milyen bázissorrendű DNS darab található. Egy egy analízis a chipektől függően akár 12 perc alatt is elvégezhető, ahogy azt mitokondriumok szekvenciáinak vizsgálatánál közölték. Az eljárással egyidejűleg óriási számú vizsgálat végezhető el, és az értékelés során a számítógép minden előnye (pl. hálózati adatbázisok) kihasználható.

A DNS mikrochipek alkalmazása elősegíti az asthma kifejlődésének genetikai predikcióját és betegség megelőzés stratégiája szempontjából fontos egyénre szabott therápia alkalmazását. Bizonyos genetikai polimorfizmusok jelenléte fontos lehet a betegség klinikai lefolyásának megjósolásában és a therápiára adott egyéni válaszok megtalálásában.

Ezeknek a molekuláris genetikai megközelítéseknek nemcsak az a céljuk, hogy a vizsgálatokat végzők "impact faktorokat gyártsanak" belőlük, hanem az, hogy az eredmények minél előbb a betegágnál kamatozhassanak, ahogy erre a nyugati országokban egyre több példát látunk.



# Asthma bronchiale pathológiája és pathogenesisise

Dr. Strausz János  
Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

Az asthma a légutak krónikus gyulladásos elváltozása, ami a bronchusok epitheliának és a peribronchiális szövetek eosinophil sejtes, lymphocytás és hízósejtes infiltrációjával jellemezhető.

Az előbbi adatok autopsziás tanulmányokból erednek, amelyek szerint a fő patológiai elváltozás a nyálkahártya ödémája, a bronchiális mirigyek hypertrophiája, a légutak szekrétumtól általi elzáródása, a basalmembran megvastagodása, a simaizomsejtek hypertrophiája/hyperplasiája és az eosinophilia. Mindezek általában a betegség végstádiumában vannak jelen és nehéz összefüggésbe hozni az asthma korai morfológiai változásaival. Az autopsziás adatok is megerősítik, hogy a patológiás elváltozások a nagy és kis légutakban, valamint az alveolaris régióban is bekövetkeznek.

A bronchoalveolaris mosás és a bronchialis biopszia alkalmazása vezetett az asthma pathomorphológiájának és pathogenesisének alaposabb megértéséhez. Annak ellenére, hogy korábban a broncho- és laryngospasmus, valamint hypoxaemia veszélyétől tartottak, ma már mindkét technikát – gondos klinikai ellenőrzés mellett – az asthma kutatásban széles körben alkalmazzák.

Az asthma-ban elhunytaknál közös jellegzetesség az epithelsejt károsodása. Ennek kialakulásában számos tényezőnek van szerepe, beleértve a szöveti traumát, ödémát, az eosinophil sejtek számának emelkedését, a major basic protein és a reaktiv oxigéngyökök felszabadulását.

Az asthma patológiájában alapvető a basal membrán megvastagodása. Azonban ez a jelenség nem korrelál a betegség súlyosságával.

A bronchusok lamina propriájában lévő gyulladásos sejtek infiltrációja úgy tűnik, hogy a helyesen; inhalatív szteroiddal kezelt betegeknel is jelen van. Az asthma súlyossági foka, a metacholinra fellépő légúti hyperreaktivitás az inhalatív szteroidot használó atópiás egyéneknél leginkább a leukocyták számával van összefüggésben.

Asthmás betegek légúti ultrastruktúrája a kehelysejtek hyperplasiájával, a nyákdugó kialakulásával, az epithelialis basalmembrán alatti kollagénlerakódás fokozódásával, a submucosalis eosinophilsejtek megsaporodásával és az epithelium felszínének jelentős lecsupaszodásával jellemezhető.

Számos tanulmány különböző bronchoscopos technikákat használ annak bizonyítására, hogy a légutakba antigén hatására beáramló gyulladásos sejtek között eosinophil és neutrophil granulocyták, monocyták és lymphocyták találhatók. Az antigénexpozíció az asthma heveny fellángolásához vezet azért, hogy beindítja a T-sejtek, eosinophil és hízósejtek gyulladásos reakcióját. A legfeltűnőbb változások a T-sejt populációban láthatók: a submucosában jelentősen emelkedik a CD4+ sejtek száma, valamint a bronchusmosó folyadékban lévő CD3+ sejteken az IL-2 receptorok jelenléte. A basophil és hízósejtek száma pollenszezon alatt jelentősen csökken, amely a degranuláció jelének tekinthető.

A lymphocyták magas számát az asthma légutakban már többször leírták, mindazon által a jelentőségét figyelmen kívül hagyták. Astmásoknál a bronchusmosó

folyadékban és a perifériás vérben a lymphocyták számának megváltozása bizonyítható. Ezek a tanulmányok megerősítik azokat a megfigyeléseket, hogy a lymphocyták és lymphokinek szerepet játszanak az asthma pathogenesisében.

Az asthmás légutakban pontos szerepük van a monocytáknak is, azonban ez még nincs világosan tisztázva. De ismeretes, hogy fokozódik a leukotriének, prostaglandinok és más cytokinek szintézise és felszabadulása.

Miközben sok különböző sejt hozzájárul a légúti gyulladás kialakításához, növekszik a bizonyítéka, hogy az eosinophil sejtek szerepe különösen fontos. Az eosinophilekből felszabaduló mediátorok és proteinek a légúti simaizomsejtek kontrakcióját, a bronchiális epithel károsodását és a légutak hyperreaktivitását váltják ki. Az asthmás légutakban lévő eosinophil sejtek számának megnövekedése a sejtek hosszabb élettartamát, túlélését tükrözi. Azonban az eosinophil aktiváció fontosabb a légutakban található eosinophil sejtszámnál. A cytokinek, a granulocytá- macrophag stimuláló faktor (GM-CSF) is szerepet játszik ebben a folyamatban. Enyhe asthmásoknál az eosinophil sejtek, az eosinophil kationos protein és a GM-CSF mennyiségének emelkedését észlelhető nem asthmásokkal összehasonlítva. A kapcsolat evidens volt az eosinophil sejtszám és funkció, valamint a GM-CSF között, továbbá a légúti gyulladás ezen a markerei és a légzésfunkció között.

Kimutatták, hogy azoknál az asthmásoknál, akiknél a tüdő funkciója alvás alatt romlik, szignifikánsan megemelkedik a gyulladásos sejtek száma a bronchusmosó folyadékban. Úgy tűnik ezeknél a betegeknél jelentősebb a sejtszám növekedés és az epithelium lehámlása a hajnali órákban. A sejtszámnak a bronchusmosó folyadékban észlelt cirkadián változása nem volt nyilvánvaló a perifériás vérben.

Ezen felismeréseket később megerősítették, valamint kiderült, hogy a legnagyobb cirkadián morfológiai változások az alveoláris szövetekben észlelhetők. Vizsgálták a sejtszám alakulását bronchiális és alveoláris mintákból asthmás és egészséges egyéneknél. Mindkét csoportban a bronchiális minta szignifikánsan több neutrophil és epithelialis sejtet tartalmazott, mint az alveoláris minta. Csak az asthmás betegeknél lehetett az eosinophilek magasabb százalékát kimutatni a bronchiális mintákból. Az egyetlen szignifikáns különbség az asthmás és nem asthmás egyéneknél mind az alveoláris, mind a bronchiális mintákban az eosinophilek számának és százalékának emelkedésében volt.

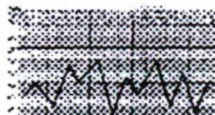
A klinikai és kísérletes morfológiai tanulmányokból levont következtetések tették lehetővé a nemzetközi konszenzus kialakítását az asthma diagnosztikájában és terápiájában, mely szerint az asthma alapvetően reverzibilis és megelőzhető légúti gyulladás.

1. Aalberts, R., deMonchy, J.G.R., Kauffmann, H.F., Smith, M., Hoekstra, Y., Vrugt, B., Tiemens, W:  
Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction.  
Eur. Respir. J. 1993. 6:840-847.
2. Appel, J:  
Pulmonalis alveolaris macrophagok ultrastrukturális vizsgálata szezonális asthmas betegekben.  
Medicina Thoracalis 1992. 45:560-565.
3. Bleecker, E.R., McFadden, E.R., Hurd, S., Goldstein, R.A., Ram, J.S:  
Investigative bronchoscopy in subjects with asthma and other obstructive pulmonary diseases. (Editorial).  
Chest 1992. 101:297-298.
4. Corris, P.A., Dark, J.H:  
Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation.  
Lancet 1993. 341:1369-1371.
5. Duddridge, M., Ward, C., Hendrick, D.J., Walters. E.H:  
Changes in bronchoalveolar lavage inflammatory cells in asthmatic patients treated with high dose inhaled beclomethasone dipropionate.  
Eur. Respir. J. 1993. 6:489-497.
6. Fabbri, L.M., Ciaccia, A:  
Investigativ bronchoscopy in asthma and other airways diseases.  
Eur. Respir. J. 1992. 5:8-11.
7. Fick, R.B., Richerson, H.B., Zavala, D.C., Hunninghake, G.W:  
Bronchoalveolar lavage in allergic asthmatics.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1987. 135:1204-1209.
8. Holgate, S., Wilson, J.R., Howarth, P.H:  
New insight into airway inflammation by endobronchial biopsy.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1992. 145:S2-S6.
9. Jeffery P.K., Wardlaw, A.J., Nelson, F.C., Collins, J.V., Kay, A.B:  
Bronchial biopsies in asthma.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1989. 140:1745-1753.

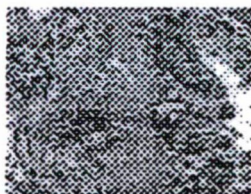
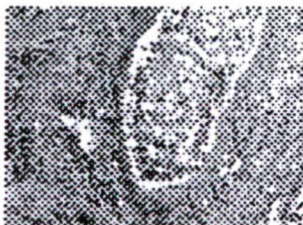
10. Olivieri, D., Foresi, A:  
Correaltion between cell content of bronchoalveolar lavage (BAL) and histologic findings in asthma.  
Respiration 1992. 59:(suppl: 1.) 3-5.
11. Bronchoscopy.  
Ed: Prakash, U.B.S  
Raven Press, New York, 1994.
12. Smith, D.,L Deshazo, R.D:  
Bronchoalveolar lavage in asthma. An update and perspective.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1993. 48:523-52.
13. Strausz, J., Csikós, A:  
Ultrastructural aspects of human lung diseases.  
Láng Kiadó, Budapest, 1994.

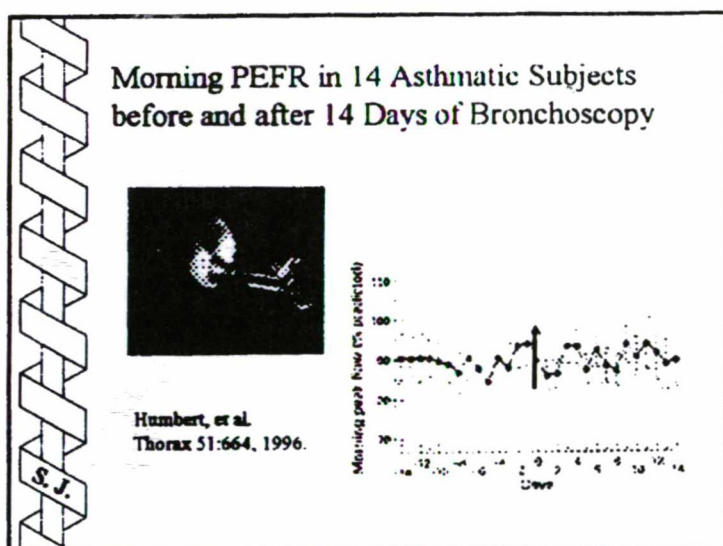
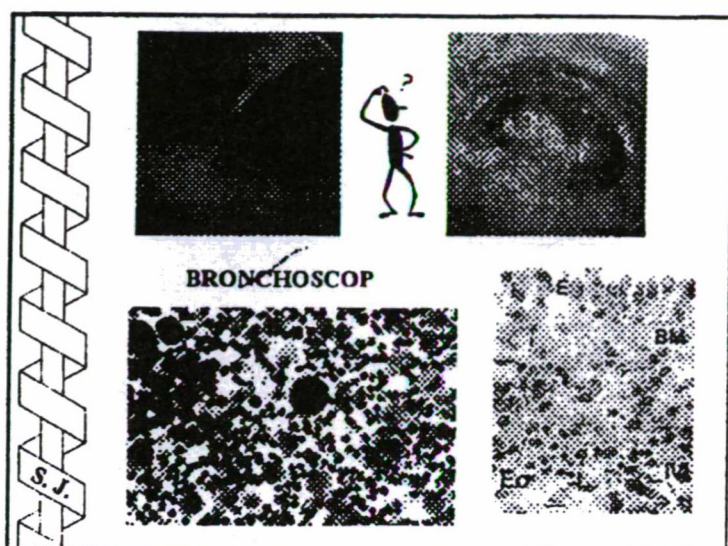
## Asthma bronchiale meghatározása

- ≡ Légutak krónikus gyulladásos megbetegedése
- ≡ Léguti obstrukció, mely spontán, vagy kezelésre reversibilis
- ≡ Hyperreaktivitás

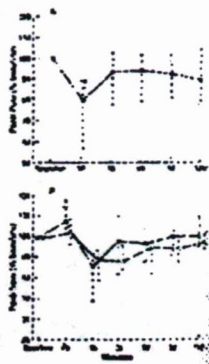


## Súlyos asthma bronchiale pathológiája



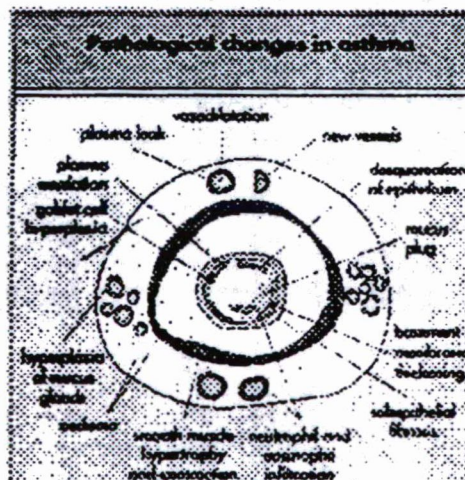


# PEFR before and after Fibreoptic Bronchoscopy in Atopic, Asthmatic and Control Subjects

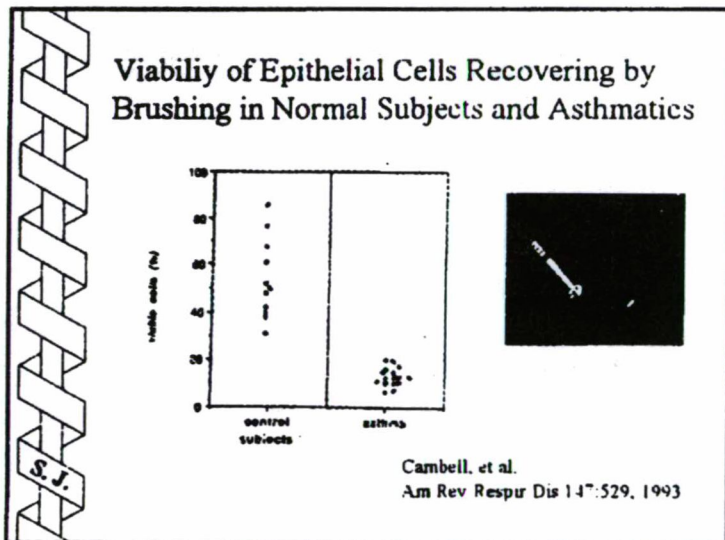
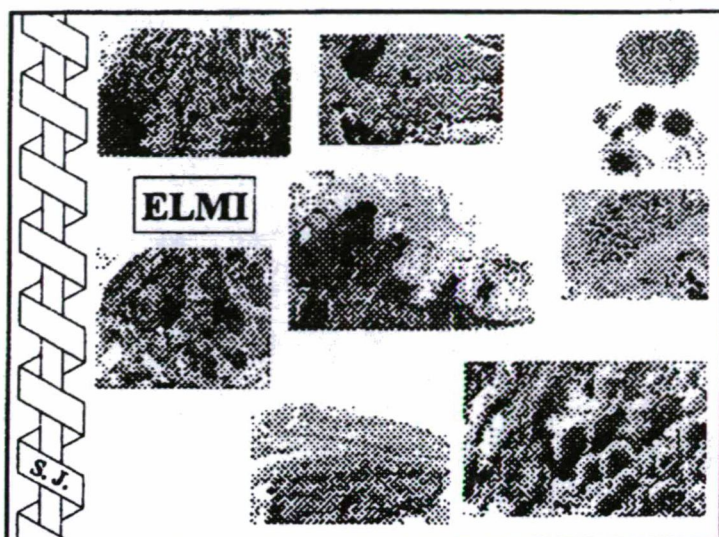


Humbert, et al.  
Thorax 51 664, 1996.

## REMODELING

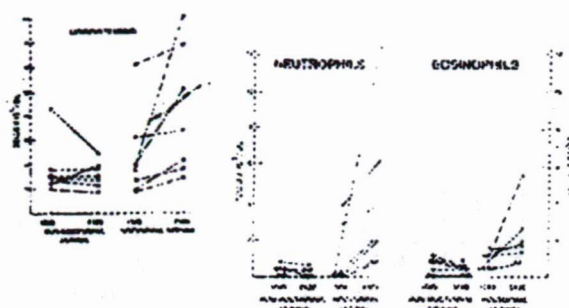






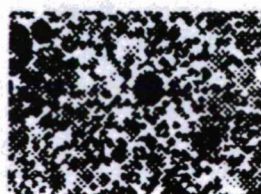
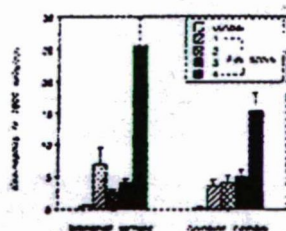


# Cell Count in BAL in Nocturnal and Non-Nocturnal Asthma

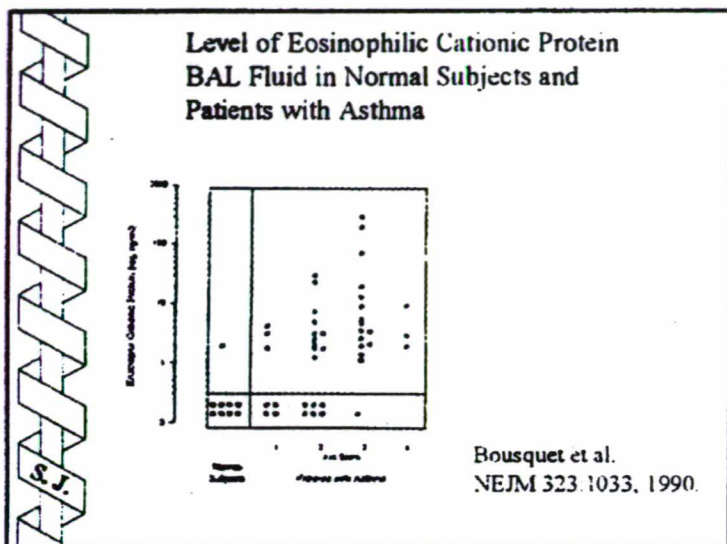


Martin et al.  
Am Rev Respir Dis 143:351, 1991.

# Absolute Numbers of Eosinophils in Control Subjects and Asthmatic Patients



VanVyre et al.  
Chest 102:356, 1992.



**Gyulladásos sejtek jellemzői**

| AM           | Hízósejt | Eo      | PMN     | Ly     | Epithel       |
|--------------|----------|---------|---------|--------|---------------|
| 8-glc.       | Histamin | MBP     | $O_2^-$ | IL-3   | Endothelin-1  |
| LTD4/E4      | Tryptase | ECP     | Lysozym | IL-4   | Neutral       |
| IL-18        | PGD2     | LTD4/E4 | MPO     | IL-5   | endopeptidase |
| TNF $\alpha$ | LTD4/E4  | $O_2^-$ | Elast.  | GM-CSF | IL-18         |
| IL-8         | IL-4     |         | Colleg. |        | IL-8          |
| GM-CSF       | IL-5     |         |         |        | GM-CSF        |

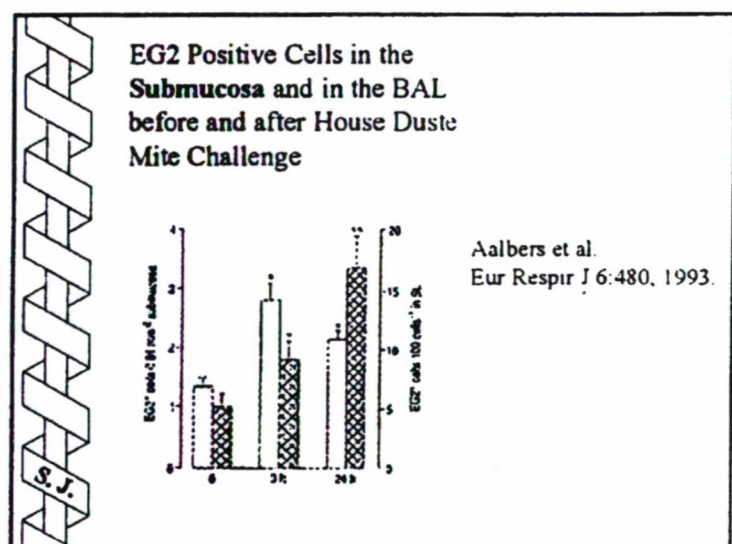
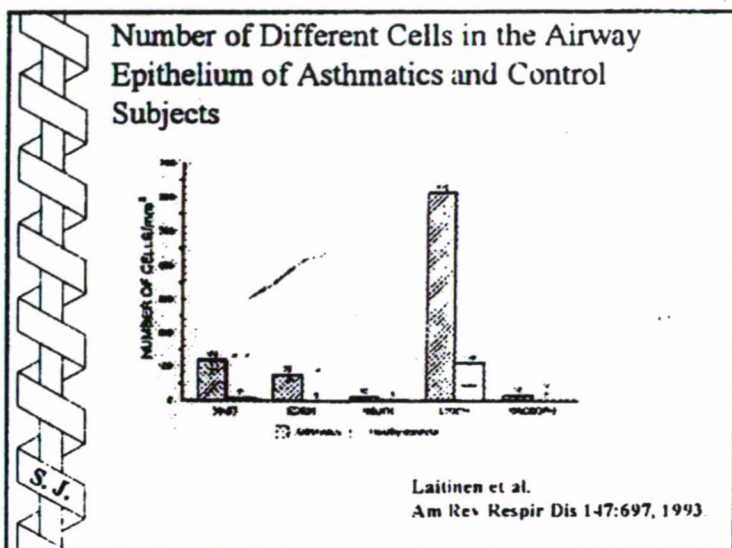
S. J.

[illegible]

S. J.




63








**Az asthma bronchiale pathomorphológiája  
közel 60 éve már ismert.**



Mégis számos olyan adatot sikerült  
immunológiai, fiziológiai módszerekkel  
kiegészített morphológiai vizsgálatokkal  
tisztázni, melyek révén a megbetegedés  
klinikai megítélése és terápiás koncepciója  
igen sokat változott és fejlődött.

**Kutatási irányzatok**



- /// **Patho-physiologia**
- /// **Molekularis biológia, genetika**
- /// **Hatásmechanismus**
- /// **Gyógyszerkutatás**

## Asthma bronchiale kezelése

Dr. Novák Zoltán

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

### Hat részes kezelési program asthma bronchialeban

1. Objektíven monitorozni a tünetek súlyosságát.  
FEV<sub>1</sub>, PEF mérés
2. Elkerülni vagy legalább kontrollálni a kiváltó tényezőket  
pollenek, ételek kerülése, specifikus immunotherápia
3. Krónikus kezelés megtervezése  
gyulladásellenes, hörgőtágító és egyéb kezelés, bevitel eszközei
4. Akut fellángolások kezelésének megtervezése  
fellángolások otthoni és intézeti kezelése  
kórházi felvétel, intenzív osztályos felvétel kritériumai
5. Szülők oktatása, hogy megfelelő partnerek legyenek a kezelésben
6. Rendszeres ellenőrzések megvalósítása

### Asthma bronchiale gyógyszeres kezelése

#### Megelőző kezelés:

|  |   |
|--|---|
| corticosteroidok-inhalatív, szisztémás | – gyulladásellenes (beclomethason, budesonide, fluticasone, mometasone) |
| sodium chromoglycate, nedocromil       | – gyulladásellenes  |
| hosszú hatású beta2 antagonist         | – hörgőtágító   |
| elhúzó hatású theophyllin              | – hörgőtágító, gyulladásellenes   |
| ketotifen                              | – antiallergiás   |
| leukotrien antagonisták                | – hörgőtágító, gyulladásellenes   |

#### Rohamoldó szerek:

|                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| rövid hatású beta2 agonista    |                |
| anticholinerg                  |                |
| rövid hatású theophyllin       |                |
| epinephrin, adrenalin injectio | nem használjuk |

#### Béta agonisták

A leghatékonyabb hörgőtágítók

- aktiválják a légúti simaizmok béta receptorait
  - a) adenil-cikláz - cAMP<sup>↑</sup>-proteinkináz A és G aktiváció
  - b) Ca-aktivált K csatorna aktiváció – membrán hyperpolarizáció
- hízósejteken gátolják a mediátorok felszabadulását (hisztamin, leukotrién D4)
- kolinerg idegeken gátolják az acetilkolin felszabadulást
- receptor tolerancia nehezebben alakul ki, magas a receptor transzkripció

- receptorok downregulációja gátolható steroiddal
- hatásuk van a glukokortikoid receptorokra

### **Hörgtágító antiasthmaticumok I. (az aláhúzás elhúzó hatást jelent)**

Szelektív béta2-agonisták (a)

|                           | Forma       | Napi adag     |
|---------------------------|-------------|---------------|
| <b>Salbutamol</b>         |             |               |
| Salbutamol aerosol        | 0,1 mg      | 3-6x 1-2 puff |
| Salbutamol tbl.           | 2 mg        | 3x1/2-2 tbl.  |
| Salbutamol szirup         | 0,4 mg/ml   | 3x2,5-10 ml   |
| Ventolin aerosol          | 0,1 mg      | 3-6x 1-2 puff |
| <u>Volmax retard tbl.</u> | 4-8 mg      | 2x1-2 tbl     |
| <b>Terbutalin</b>         |             |               |
| Bricanyl aerosol          | 0,25 mg     | 3-4x 1-2 puff |
| Bricanyl elixir           | 0,3 mg/ml   | 3x2,5-10 ml   |
| Bricanyl tbl.             | 2,5 mg      | 3x1/2-2 tbl   |
| Bricanyl Turbuhaler       | 0,5 mg/adag | 3x1 belégzés  |
| Bricanyl inj.             | 0,5 mg/ml   | 1/2-1 amp.    |
| <b>Salmeterol</b>         |             |               |
| <u>Serevent aerosol</u>   | 0,025 mg    | 2x2 puff      |
| <u>Serevent Rotadisc</u>  | 0,05 mg     | 2x1 belégzés  |

### **Hörgtágító antiasthmaticumok II.**

Szelektív béta2-agonisták (a)

|                      | Forma               | Napi adag      |
|----------------------|---------------------|----------------|
| <b>Bambuterol</b>    |                     |                |
| <u>Bambec tbl.</u>   | 10, 20 mg           | 1x1 tbl        |
| <b>Fenoterol</b>     |                     |                |
| Berotec aerosol      | 0,2 mg              | 3x1-2 puff     |
| Berotec inh. kapsz.  | 0,2 mg              | 3x1-2 puff     |
| Berodual aerosol     | 0,05 mg             |                |
| +ipratropium br.     | 0,02 mg             | 3x1-2 puff     |
| Berodual inh. kapsz. |                     | 3x1-2 puff     |
| Duotec aerosol       | 0,05 mg             |                |
| +natrium chromog.    | 1 mg                | 3x1-2 puff.    |
| <b>Clenbuterol</b>   |                     |                |
| Spiropent oldat      | 0,001 mg/1ml 1ml/kg |                |
| Spiropent tbl.       | 0,02 mg             | 2x1/2-1 tbl.   |
| <b>Carbuterol</b>    |                     |                |
| Pirem aerosol        | 0,1 mg              | 3-4x 1-2 puff. |
| Pirem tbl            | 2 mg                | 3x1/2-2 tbl    |



## **Béta agonisták hatástartalmának növelési lehetőségei**

1. Irreverzibilisen kötődő agonista – csak teoretikus
2. Sustained release orális preparátum (terbutalin, salbutamol)
3. Elimináció lassítása (clenbuterol)
4. Pro-drug formula (bambuterol)
5. Exosite teória (salmeterol)
6. Membránbeli felhalmozódás (salmeterol)

## **Steroid kedvező hatásai asthmában**

Eosinophyl sejtek számát és szekrécióját csökkenti  
T-lymphocyták cytokin termelését csökkenti  
Hízósejtek számát és degranulációját mérsékli  
Macrophagok cytokin produkcióját csökkenti  
Endothel és légúti epithel sejt károsodását mérsékli  
Simaizmok  $\beta$  adrenerg receptorainak érzékenységét fokozza  
Nyákmirigyekben a nyáktermelést csökkenti

## **Gyakori hibák és tévhitek az asztma kezelésében**

Helytelen belégzési technika  
Rossz testtartás, elégtelen koordináció – hideg freon hatás  
Roham oldására inhalációs szteroid adása  
Tünetmentesen állandó rövid hatású béta-mimetikum használata  
Szteroid fóbia  
„Spray veszélyesebb, mint a gyógyszer”  
„Spray csak nagyon súlyos esetben kell, ha a tabletta már nem segít.”  
„Kisgyermek sprayt nem használhat”

## **Életveszélyt okozó okok**

- Túlzott bizalom a beta adrenerg szerekben
- Elégtelen gyulladásellenes kezelés
- Környezeti légszennyezés
- Súlyosság pontatlan megítélése
- Compliance
- Elérhetetlen orvosi segítség

## **Asthma kezelés új lehetőségei**

1. PAF antagonisták
2. Thromboxán A<sub>2</sub> gátlók
3. Bradykinin antagonisták
4. Interleukin-4 gátlók
5. IgE ellenes ellenanyagok – anti IgE vakcináció

6. IgE gátlás allergén gén immunizációval
7. Phosphodiesterase gátlók
8. Antileukotriének – a, szintézis gátlók (Zileuton)  
    b, receptor antagonisták (Zafirlukast, Montelukast)

#### **Leukotrién antagonisták klinikai alkalmazhatósága**

1. Önmagában adva enyhe és közép súlyos asthmában
2. Inhalációs kezelésre nem megfelelően reagáló betegek kiegészítő kezelésére
3. Inhalatív steroid adagjának csökkentésére
4. Terhelés indukálta asthma esetén
5. Aszpirin által okozott asthmában

## **GASTROENTEROLOGIAI BETEGSÉGEK**



# Gyermekkori májtranszplantáció indikációi, jelene és jövője Magyarországon

Szőnyi László

STE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

## Bevezetés

Sok tanulsággal szolgál egy-egy gyógyító eljárás történetének megismerése. Melyek voltak a legnehezebb kérdések, **buktatók**, melyek megoldása végül nagyot lendített elterjedésén. Az orvostörténeti bevezetők általában a görögökkel kezdődnek. A transzplantációk története viszont a The New Encyclopaedia Britannica szerint az Édenkertben kezdődik. **Éva teremtese** Ádám egyik bordájának kivételével és felhasználásával történt. Az első, mai fogalmaink szerint is átültetésnek minősülő orr rekonstrukciós műtétet időszámításunk előtti VI. században indiai sebészek végezték. Hasonló műtétet először Európában olasz sebészek a XVI. században végeztek.

Az első experimentális májátültetést **J.A. Cannon végezte 1955-ben**. Az első májtranszplantációt **Starzl végezte 1963. március 1-én**, Coloradoban. A recipiens egy 3 éves, biliaris atresiában szenvedő gyermek volt. Röviddel a műtétet követően exitált. Sok-sok próbálkozás után az első, a műtét utáni egy évet elérő beteg műtétje 1976.VII.23. volt, Coloradoban. A beteg a műtét utáni 13. hónapban halt meg. A műtétet szintén Starzl végezte, kinek hatalmas energiája, lankadatlan kitartása, szívóssága szükséges volt a kezdeti óriási nehézségek leküzdésére.

Az egyik nagyon fontos kérdés a jó minőségű "graft" biztosítása volt. A meleg ischemia ideje alatt az autolysis irreversibilis károsodást okoz, ezért nagyon fontos volt ennek a szakasznak lehetőség szerinti maximális redukálása. A kérdésnek sok jogi, etikai tehát nem szorosan orvosi vonatkozása volt. Az Egyesült Államokban 1968-ban megszületett az **agyhalál** jogi definíciója és kodifikációja, mely lehetőséget adott jobb minőségű szervekhez való hozzájutásra. A hideg ischemia károsodásának leküzdésében az első jelentős állomás a **Collins oldat** bevezetése volt. Ez a szerv kivételét követően 12 óráig megfelelően megőrizte a "graft" épségét. Ez azt jelentette, hogy maximalisan 12 óra telhetett el a szerv kivételétől a recipiensbe történő behelyezésig. 1988 óta az Univ.of Wisconsin oldatot használják, mely 24 óra időtartamra jelent biztonságot. Az oldat az osmotikus hatás elkerülése miatt polymer cukrot, valamint sok egyéb vegyület mellett tartalmaz, antioxidáns vegyületeket, gyökfogókat, adenosin és foszfát vegyületeket. A transzplantációk sikeréhez jelentősen hozzájárult a ciklikus szerkezetű, 11 aminosavból álló, immunszuppresszív hatású peptid, a **cyclosporin A**.

**A korszerű sebészi megoldások** sokat segítettek a gyermekekori májátültetések sikereiben.,. Ide atratozik a

- segment transzplantáció, a várólista halálozása 15%-ról 5%-ra csökkent,
- in situ splitting módszerrel javult a túlélés
- éldő donor átültetés, mely eyetén az egy éves túlélés 90%, de akut májelégtelenség esetén 60% alatti. Ezért utóbbi indikációban nem ajánlják.

- kisegítő átültetés, mely anyagcsere-betegségek vagy heveny máj betegség estén lehet megoldás.

#### A gyermekkori májátültetés indikációi

- Krónikus, végállapotú májbetegség, cirrhosis hepatis. A kiváltó ok nagyon különböző lehet. Gyermekkorban a leggyakoribb ok az extrahepatikus biliaris atresia következtében kialakult biliaris cirrhosis. A transzplantált gyermekek több mint a fele esetében ez az indikáció.

- Heveny májelégtelenség, ha regenerációra nincs remény.

- Máj eredetű veleszületett anyagcsere-betegségek azon esetei, melyekben a transzplantáció megfelelő korrekciót jelent.

- Primer májtumorok azon esetei, melyekben nem végezhető el resectió és nincs metastasis.

- Súlyos tünetekkel járó, az élet minőségét lényegesen rontó, nem progresszív májbetegség, melyben a tünetek más módon nem befolyásolhatók. Ebbe a csoportba tartozik a kínzó viszketéssel járó Alagille szindróma.

Magyarországon évente 10-15 gyermek májátültetésére lenne szükség.

#### A gyermekkori májátültetés eredményét sok tényező befolyásolja, mint a

- gyermek életkora, csecsemőkben több a sebészi szövödmény. Nem természetes, hogy ahol felnőttet transzplantálnak, ott gyermeket is transzplantálnak. Egy központnak akkor vannak jó gyermek transzplantációs eredményei, ha évente 50-60 felnőtt átültetését végzik.

- a gyermek tápláltsági állapota. Hypotrophiás gyermek esetén több szövödménnyel kell számolni. Ez a felismerés módosította a transzplantációra való felkészülést.

- a betegség súlyossága. Előrehaladott betegség esetén az extrahepatikus szervek érintettsége is kifejezettebb, mint hepatorenalis szindróma, hepatopulmonalis szindróma.

- megelőző sebészi beavatkozások, vascularis anomaliák. Különösen biliaris atresia esetén fontos. Csak a legszükségesebb esetekben végezni műtétet. Biliaris atresiához, Alagille szindrómához társulhatnak súlyos vascularis anomáliák, mely a műtét elvégzését megnehezítik.

- átültetés után recidiváló betegségek,

Azokban a kórképekben, melyekben sikerült megoldani az eredményes kezelést, **kikerülnek a transzplantációs indikáció köréből**. Ide tartozik az I. típusú tyrosinemia, az epesavak veszületett zavara, a neonatalis haemochromatosis. Sajátos indikációt jelent a mucoviscidosisos betegek májátültetése. A nemzetközi tapasztalat azt mutatja, hogy májátültetés után javul a betegek tüdőfunkciója is.

A **biliaris atresia** Magyarországon is a leggyakoribb májátültetés indikáció gyermekkorban, évente 4-5 esettel kell számolni. A betegség pathofiziológiájából eredően születés után lehet festenyzett a csecsemő széklete. Fontos elkülöníteni az intrahepatikus

epeút hypoplasiától, mucoviscidosistól, CMV fertőzéstől, stb. Minden esetben javasolt elvégezni a Kasai műtétet. A műtét esetleges sikertelensége esetén javasolt a transzplantációs központtal időben felvenni a kapcsolatot. Az átültetés eredménye jobb, ha nem hypotrophiás gyermeknél történik meg az átültetés.

Gyermekekori májátültetés kontraindikációi:

- sepsis, HIV fertőzés minden esetben átmeneti kontraindikációt jelent.
- multiorgan betegségek, melyek veszélyeztetik a betegek túlélését megfelelően működő máj esetén,
  - légzési-lánc betegségei, más néven mitochondrialis encephalopathia. Ez a betegségkör átültetés után a legkülönbözőbb szervek súlyos betegségét okozhatja. Gyakran érintett a vérképzőrendszer aplasztikus anaemiát okozva.
  - pszichoszociális elégtelenséggel egyre gyakrabban találkozunk. Azok a körülmények, melyekben egy egészséges csecsemő és gyermek felnőtt egy transzplantált gyermek számára végzetes lehet. A következők jelentik a legfontosabb gondokat: a gyógyszer rendszeres beadása, jégszerkrény hiánya, fűtés alkalmi jellege, olyan mértékű pénzhiány, mely egyszerű gyógyszerek, szappan, ruha megvételét bizonytalanná teszi. Kommunikációs képtelenség, távolságok leküzdésének nehézségei.
- májtumor (?). Gyakori tumor recidiva miatt a transzplantáció megrövidíti a gyermek életét élete minőségét rontva.
- hepatitis B (?). Recidíva általános, melynek kivédése rendkívül költséges.

Gyermekek májátültetése Magyarországon 1995 január 1-e óta szerepel a programban. Eddig 9 esetben történt átültetés és 3 gyermek él.

Az első év vége (80%) és az öt éves túlélés (75%) arányában nincs lényeges különbség.

A gyermekek életminősége Magyarországon májátültetés után. Tíz gyermeket vizsgálatunk meg. Az eredmények azt mutatták, hogy a transzplantáción átesett gyermekek szomatikus és mentális fejlettsége nem tér el kortársaikétól. Három gyermek kivételével a kórházi ápolás átlagos mértékű volt. A transzplantált gyermekek életminősége biztosan jobb krónikus beteg társaik életminőségénél és megközelíti egészséges kortársaikét.

*Gyermekekori májátültetés kontraindikációi*

- sepsis, HIV fertőzés
- multiorgan betegségek
- légzési lánc betegségei
- pszichoszociális elégtelenség
- májtumor (?)
- hepatitis B (?)

### *A vizsgált betegek diagnózis szerinti megoszlása*

|                       |   |
|-----------------------|---|
| • Biliaris atresia    | 4 |
| • Cirrhosis hepatitis | 2 |
| • Wilson-betegség     | 2 |
| • Alagille-szindróma  | 1 |
| • Gombamérgezés       | 1 |

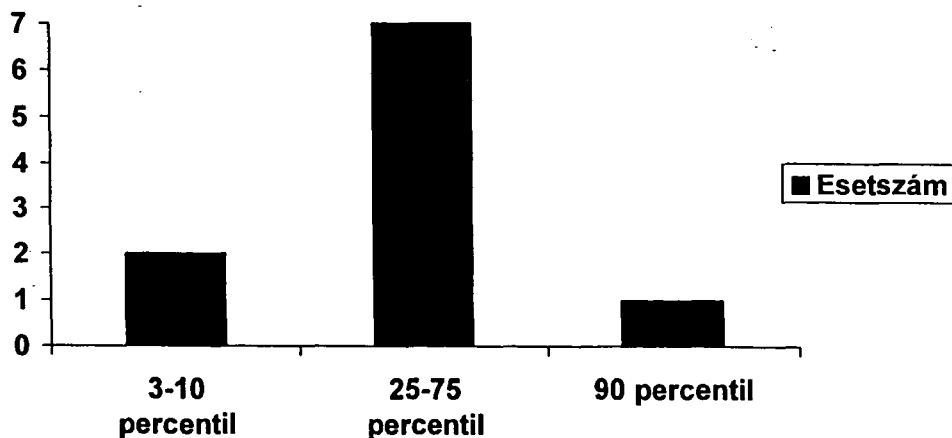
### *A transzplantációk elvégzésének helye*

|                |   |
|----------------|---|
| • Magyarország | 3 |
| • Külföld      | 7 |
| • Pittsburgh   | 1 |
| • Brisbane     | 1 |
| • London       | 1 |
| • Hamburg      | 4 |

### *A vizsgált betegek nem és kor szerinti megoszlása*

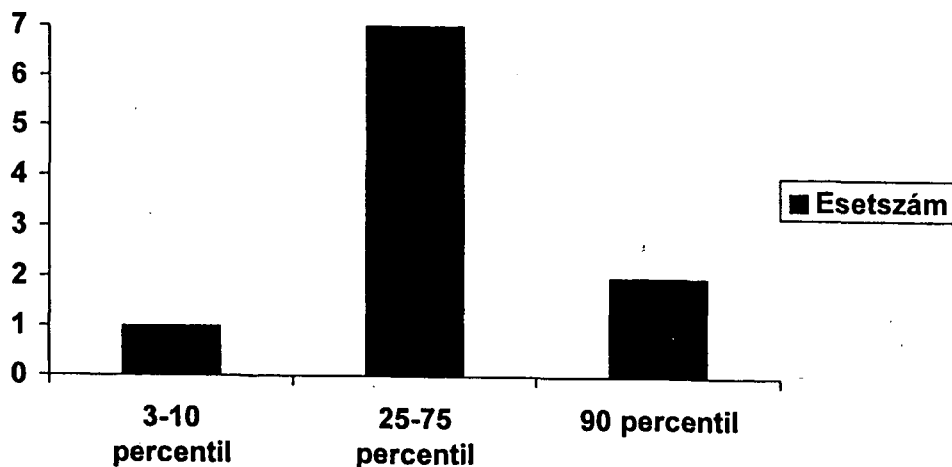
|  |   |     |   |
|--|---|-----|---|
| • Lány                                   | 3 | Fiú | 7 |
| • Átlag életkor a vizsgálat idején       |   |     |   |
| • 8,5 év (9 hó – 17 év)                  |   |     |   |
| • Átlag életkor a transzplantáció idején |   |     |   |
| • 4,1 év (5 hó – 15,5 év)                |   |     |   |
| • A transzplantáció óta eltelt idő       |   |     |   |
| • 4,5 év (4 hó – 12 év)                  |   |     |   |

### *Testhossz percentil életkorhoz viszonyítva*





*Testsúly percentil testhosszhoz viszonyítva*



*A 7 iskolás korú által látogatott iskolatípus*

- magántanuló 1
- kisegítő iskola 1
- általános iskola 4
- középiskola 1

*Családi állapot*

- állami gondozott 1
- teljes családban él 9

*Évenkénti megbetegedések száma*

- kortársaival azonos 7
- kortársainál gyakrabban 3
- krónikus májbetegség
- gyakori infekció
- recidiváló obstr. Icterus

*Kórházi ápolások*

- öt nem feküdt kórházban az átültetés óta
- két gyermek két évente 1 alkalommal
- három évente többször

### *Jelentős gyógyszer mellékhatás*

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| • mérsékelt gingiva hyperplasia | 1 |
| • mérsékelt hossznövekedés      | 1 |
| • hasmenés                      | 1 |

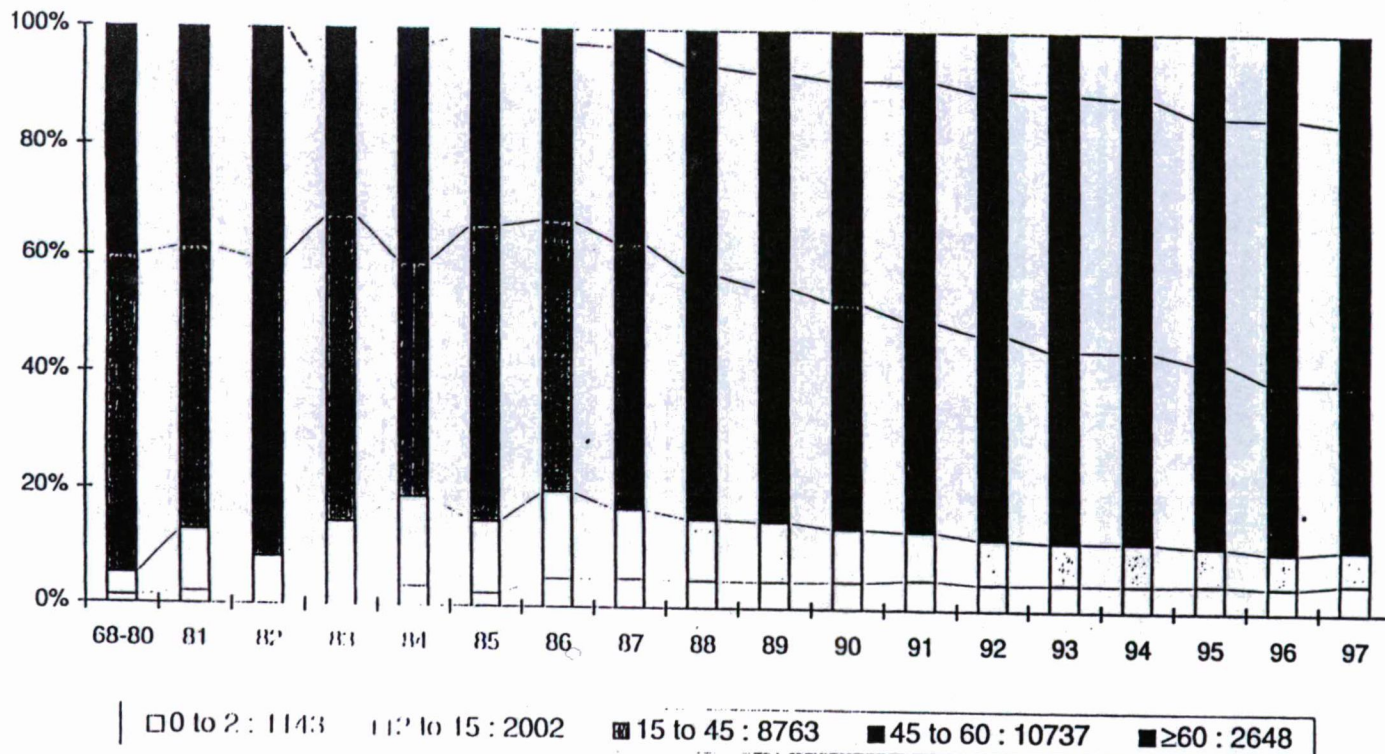
### *Következtetések I.*

- A transzplantáción átesett gyermekek szomatikus és mentális fejlettsége nem tér el kortársaikétól.
- Az iskolás korúak közül valamennyi évet veszített az átültetés évében.

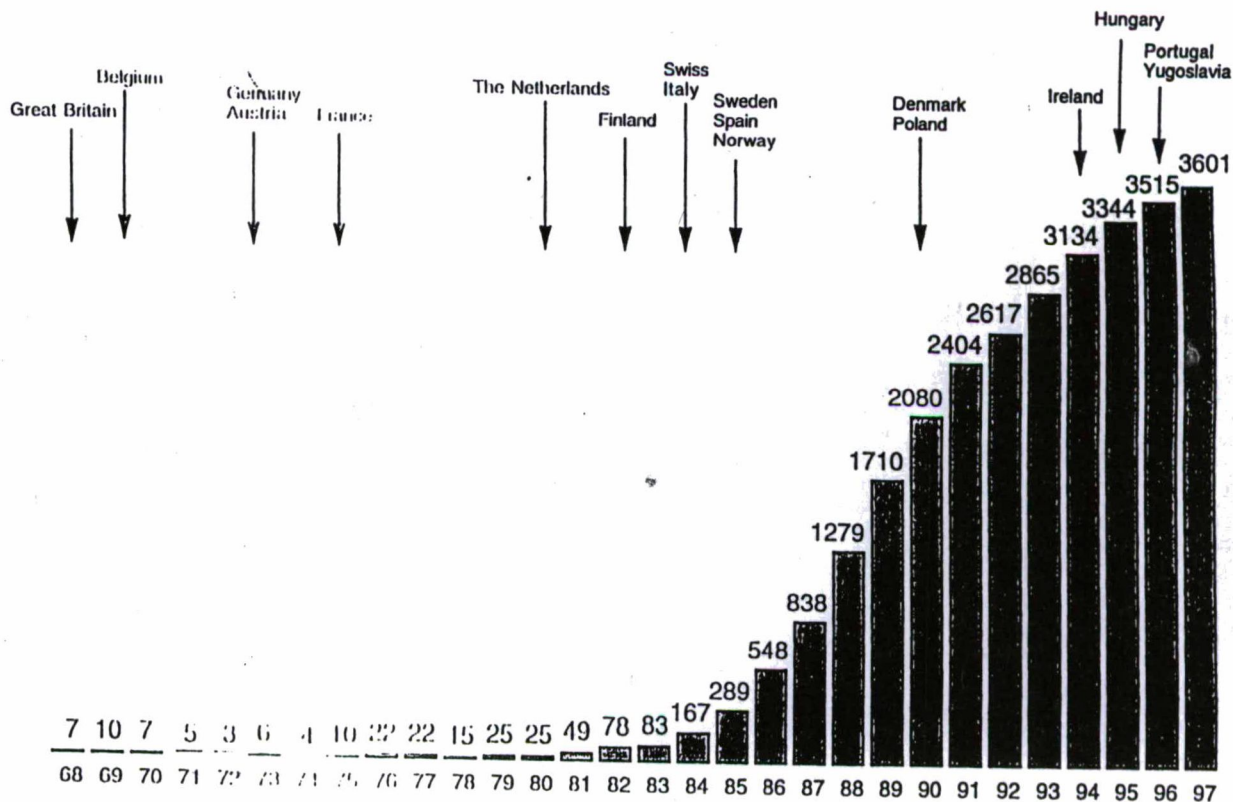
### *Következtetések II.*

- Hét gyermek évi betegség száma és kórházi ápolási igénye kortársainak megfelelő.
- A transzplantált gyermekek életminősége biztosan jobb krónikus beteg kortársaikénál és megközelíti egészséges társaikét.

# **Evolution of Recipient Age** 05/1968 - 12/1997

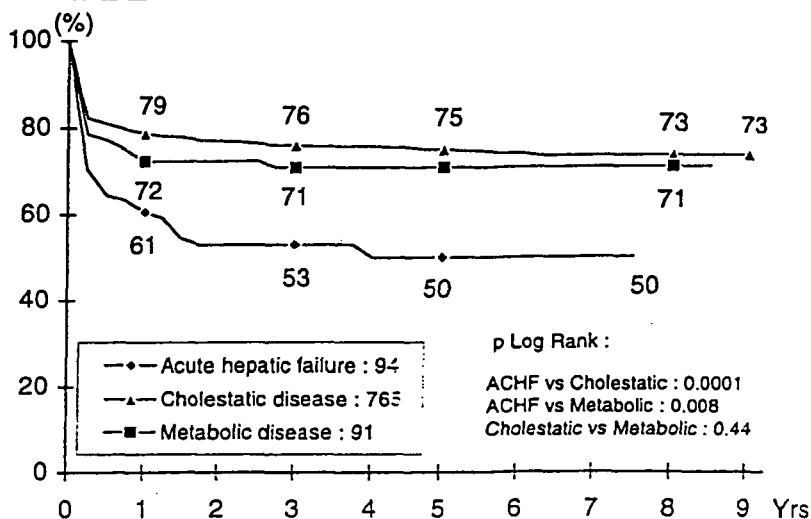


## Evolution of 28783 Liver Transplantations in Europe



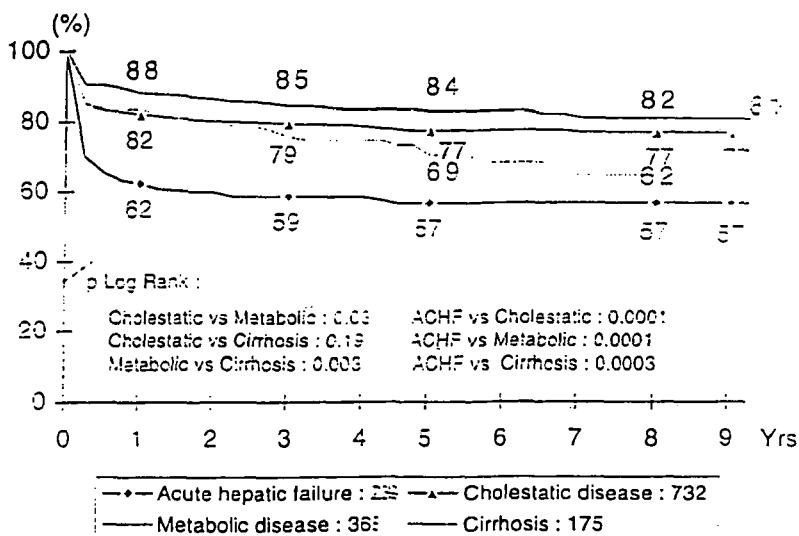
## Survival of Children < 2 years according to the First Indication of Liver Transplantation

01/1988 - 12/1997



## Survival of Children ≥ 2 years according to the First Indication of Liver Transplantation

01/1986 - 12/1997



# A bél, mint immunszerv

dr. Arató András

STE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A béltraktus nemcsak az emésztésben és felszívódásban játszik alapvető szerepet, hanem egyben a szervezet legnagyobb nyirokszerve is. A szervezet a vékonybél nyálkahártyán keresztül érintkezik a legnagyobb felületen a környezetből származó, s a tápanyagokkal bejutó antigénnel és mikroorganizmusokkal. A folyamatos antigénterheléssel és a pathogen kórokozókkal szemben az intestinalis nyálkahártya jelentős védelmet nyújt. A mucosalis immunrendszer fontosságát az is jelzi, hogy a szervezet összes immunglobulin termelő sejtjének 70-80%-a a bélnyálkahártyában helyezkedik el. A Peyer plakkok, az őket fedő specialis epitheliummal, a lamina propria immunsejtjei, valamint az intraepithelialis lymphocyták egységes, ún. bélhez kapcsolt immunrendszert alkotnak (gut-associated lymphoid tissue) (1, 2). A GALT egyébként részét képezi és szoros kapcsolatban áll a szervezet egyéb mucosalis immunrendszereivel, amelyek többek között az emlőmirigyekben, a nyálmirigyekben valamint a bronchus és urogenitalis nyálkahártyákban találhatók.

Az intestinalis immunrendszer működését három egymással összefüggő részre oszthatjuk fel, mégpedig az immunexklúzióra, az immunregulációra és az immuneliminációra. Az immunexklúzió jelenti az antigénnel szembeni védekezés első vonalát. Az antigén semlegesítésében az intestinalis szekrétumban található szekretoros IgA és szekretoros IgM antitestek játszanak elsősorban szerepet. Az immunreguláció főként a Peyer plakkokban történik, de fontos szerepe van ebben az intraepithelialis lymphocytáknak (IEL) és a lamina propria immunkompetens sejtjeinek is. Végül immunelimináción a vékonybélnyálkahártya barrieren átjutott idegen anyagok eltávolítását értjük, ami az antigénnel szembeni második védelmi vonalat jelenti.

## *Az intestinalis immunrendszer szerkezeti felépítése*

### *Peyer plakkok*

A Peyer plakkokat több mint 300 évvel ezelőtt, 1677-ben írta le Johann Conrad Peyer, mégis csak az utóbbi évtizedekben vált ismertté jelentős szerepük a mucosalis immunrendszer afferentációjában. A Peyer plakkokban két egymástól jól elkülönülő rész figyelhető meg, a folliculusok, és a thymus dependens, T-sejteket tartalmazó interfollicularis régió. A folliculusok központja, a centrum germinativum, osztódó B-sejteket tartalmaz. Ezt veszi körül az ún. köpeny zóna, amelyben kisebb lymphocyták találhatók. A köpeny zóna subepithelialis része fokozatosan átmegy az ún. dome részbe, amely T- és B-sejteket egyaránt tartalmaz. A Peyer plakkokat fedő epithelium jellegzetes sejtjei az M sejtek, amelyek luminalis felszínén rövid, irregularis mikrovilli találhatók. Ezeken a sejteken keresztül történik a makromolekulák fiziológiás abszorpciója. Az M sejtek szinte zsebszerűen ölelik körül az alattuk elhelyezkedő lymphocytákat és macrophagokat, amelyek feltehetően először találkoznak a bélumenből bekerülő antigénnel (3). A dome régióban található nagyszámú dendritikus sejtnek és macrophágnak az antigén prezentációban van fontos szerepük. A Peyer plakkokon kívül a

mucosalis immunrendszer organizált lymphoid stukturái közé sorolhatóak még a vékonybél solitaer folliculusai és a mesenterialis nyirokcsomók.

*A vékonybélnyálkahártya egyéb immunkompetens struktúrái.*

Az előbbieken tárgyalt organizált struktúrákon kívül a vékonybélnyálkahártya egészében jelentős számú immunkompetens sejt található. Ezeknek a megoszlását, valamint a HLA II antigének expressziójának jellegzetességeit foglalja össze az 1. táblázat.

---

*1. táblázat. A normális bélnyálkahártya immunhisztológiai jellemzői*

---

*Intraepithelialis terek (felszíni epithelium és Lieberkühn crypták)*

az intraepithelialis lymphocyták CD3 pozitív T-sejtek  
több mint 90%-uk CD8 pozitív sejt, a fennmaradó sejtek többsége CD4 pozitív  
a gamma/delta receptor pozitív T-sejtek száma elenyésző  
CD25 pozitív (interleukin-2 receptor pozitív) sejt nincs

*Lamina propria*

CD4/CD8 arány: 2/1

Főként IgA és IgM tartalmú sejtek fordulnak elő, az IgG tartalmú sejtek száma csekély

*Epithelialis HLA-II antigén expresszió*

A vékonybélnyálkahártya felszíni epitheliumában fiziológiásan is mindig kimutatható

A vastagbélnyálkahártyában csak kóros körülmények között

---

A lamina propria nagy számban tartalmaz diffúzan elhelyezkedő lymphocytákat, plasma- sejteket és macrophagokat. A lymphocytáknak nagyjából a fele CD3 pozitív T-sejt, amelyeknek hozzávetőlegesen 2/3-a CD4 pozitív helper/inducer sejt. A lymphocyták másik fele B-sejt, amelyeknek többségén felszíni IgA található, de kimutathatók felszíni IgM-et,

IgG-t és IgD-t tartalmazó B-sejtek is. A lamina propriában nagy mennyiségben találhatóak plasma sejtek, amelyek túlnyomó részben a Lieberkühn crypták közelében helyezkednek el. A plasmasejtek megjelenése csak antigén hatásra következik be, ezért születéskor még nem mutathatók ki a vékonybélnyálkahártyában. Először az IgM tartalmú plasmasejtek jelennek meg, már a születés után 2 héten belül, ezt követően már IgA sejtek is megfigyelhetők, 6 hetes korban számuk már eléri az IgM plasmasejtek számát, majd fokozatosan meghaladja azt, s végül az IgA tartalmú plasmasejtek az összes plasmasejtnek 80%-át teszik ki, míg IgM tartalmú 15 % körül mutatható ki. A plasmasejteknek csak néhány százaléka választ el IgG-t. Ebből következik, hogy az intestinalis szekréumban legnagyobb mennyiségben az IgA izotípusú immunglobulin fordul elő.

Az intraepithelialis lymphocyták (IEL) a felszíni epitheliumot és a lamina propriát elválasztó basalis membrán felett helyezkednek el, az epithelialis sejtek között. Az IEL-ák száma tükrözi a bélumenből irányuló antigénstimuláció mértékét, s így számuk a

vékonybélben magasabb, mint a colonban. Kimutatható, hogy a lamina propria lymphocytái és az IEL-k között állandó kicserélődés folyik. Ennek ellenére a lamina propria és az epithelialis terek mononuclearis sejtjeinek összetétele alapvetően különbözik egymástól. Az IEL-ák kizárólag T-sejtekből állnak. Az intraepithelialis T-lymphocytaszubpopulációk megoszlása is alapvetően eltér a lamina propriaétól. Több mint 90%-uk CD8 pozitív sejt és csak 5-6 százalékra tehető a CD4 pozitív sejtek előfordulása.

Az epitheliumban B-sejtek és plasmasejtek egyáltalán nem fordulnak elő, s ugyancsak hiányoznak a macrophagok és a dendriticus sejtek. Antigénprezentációra azonban az epitheliumban is van lehetőség, hiszen a columnaris epithelialis sejtek HLA II. osztályú antigénexpressziót mutatnak.

#### *Az intestinalis immunrendszer működése*

A Peyer plakkokban elhelyezkedő lymphocyták találkoznak először az M-sejteken keresztül a bélumenből bekerülő nem solubilis antigénnel, amelyek lehetnek aggregált proteinek, vagy olyan vírusok és baktériumok, amelyek az M-sejtek ezen mikroorganizmusokra specifikus receptoraihoz kötődnek. A genetikailag determinált HLA II molekulák szerkezete dönti el, hogy azok a bejutó antigénnel képesek-e komplexet létrehozni, ami feltétele az immunrendszer aktiválásának. Az így kialakult komplexek aktiválni tudják a T-helper sejteket. A T-helper sejtekből cytokinek, elsősorban interleukin-2 és interferon gamma, szabadulnak fel, amelyek kiváltják a T- és B-sejtek további aktivációját. Ezt a folyamatot, tehát az antigénnel való első találkozáskor létrejövő aktivációt nevezzük primingnek. A priming során izotípus átkapcsolás révén (switch) elsősorban IgA isotípusú, az egyes antigénnel szemben specifikusan elkötelezett, ún. memória B-sejtek alakulnak ki. Ugyancsak ebben a folyamatban létrejönnek memória T-sejtek is. Az elkötelezett T- és B-sejtek ezután a nyirokereken keresztül elhagyják a Peyer plaque-okat és a ductus thoracicuson keresztül a véráramba jutnak. Útközben keresztezik a mesenterialis nyirokcsomókat, ahol a primingon átesett lymphocyták további érési folyamata történik. A véráramon keresztül a lymphocyták jelentős része ismét visszakerül a vékonybélbe, elsősorban a lamina propria-ba, ahol az elkötelezett B sejtekből már az IgA szekretáló plasma sejtek közvetlen prekursorai alakulnak ki. Az immunkompetens sejtek vándorlását a felszínükön, valamint az endothelium sejtjeinek felszínén elhelyezkedő specialis molekulák irányítják (un. homing receptorok). A vékonybélnyálkahártya lamina propria-jába kerülő lymphocyták felszínükön az  $\alpha_4\beta_7$  integrint tartalmazzák. A lamina propria-ból az epitheliumba vándorló IEL-ák az  $\alpha\beta_7$  integrint expresszálják és speciálisan kötődnek az epithelialis sejtek E-cadherin adhéziós molekulájához (1). A lamina propria-ba kerülő elkötelezett IgA prekursorokból antigén hatására IgA termelő plasma sejtek alakulnak ki. Ezek termelik a szekretoros, dimer IgA-t, amelyik a két IgA molekulán kívül még két polipeptid láncot tartalmaz. Az egyik a J lánc, amely a két egységet összekapcsolja, a másik pedig a szekretoros komponens, amire az IgA transepithelialis transzportjához van szükség. Az intestinalis szekrétumba kerülő szekretoros IgA-nak és kisebb mértékben a szekretoros IgM-nek alapvető szerepe van a bélcsatornán keresztül a szervezetbe kerülő nagymennyiségű antigén semlegesítésében, az ún. immunexklúzióban, amely az antigénnel szembeni első védelmi vonalat jelenti. Kiemelésre érdemes, hogy a szekretoros IgA nem köt komplementet, s így nem indítja be a komplement aktivációval törvényszerűen együttjáró gyulladásos reakciót, egyúttal gátolja az antigén IgG-hez



kötődését is. A szekretoros IgA megakadályozza a baktériumok adhézióját az intestinális epitheliumhoz, gátolja a pathogen kórokozók növekedését, s növeli a vírus enteritis kialakulásával szembeni rezisztenciát. A lamina propriában a szekretoros IgA termelésére elkötelezett, specifikus IgA plasmasejt prekurzorok aktivációjához az antigénnel történő második stimulációra is szükség van. Ebben az aktivációban a lamina propria CD4 pozitív helper T-sejtjei vesznek részt. A solubilis antigéneket nem az M-sejteken keresztül jutnak kapcsolatba a mucosalis immunrendszerrel, hanem azokat a vékonybélnyálkahártya felszíni epithelialis sejtjei felveszik, s azt követően feldolgozzák. A fiziológiásan is HLA II antigén expressziót mutató epithelialis sejtek által így prezentált antigének szupresszor típusú T-sejt választ fognak kiváltani, azaz tolerancia jön létre (5). A szisztémás immunreakciók korlátozásának (down regulatio) érthetően fontos biológiai szerepe van, hiszen értelmetlen lenne a bélcsatornán keresztül a szervezetbe bekerülő igen nagy mennyiségű ártalmatlan solubilis antigénnel szemben is szisztémás immunreakciót kialakítani.

Az utóbbi években jelentősen bővültek ismereteink az orális tolerancia kialakulásának mechanizmusairól. Tolerancián többnyire azt értik, hogy az autoreaktív B- vagy T-sejtek az autoantigének hatására nem aktiválódnak. Ennek egyik módja a klonális deléció, ami egy irreverzibilis folyamat, ilyenkor az autoreaktív sejtek apoptosissal elhalnak. A másik lehetőség pedig az anergia, vagy immunológiai válaszképtelenség, amikor az immunkompetens sejtek az autoantigén hatására nem aktiválódnak. Ez a folyamat azonban reverzibilis és a sejtaktivációhoz kedvező feltételek biztosításával a válaszképtelen sejtek ismét aktiválhatók. A toleranciának azonban mindez csak szűkkörű értelmezése, hiszen a bélnyálkahártyával kapcsolatba kerülő antigének is bizonyos fokig saját antigéneknek tekinthetők azáltal, hogy közvetlen kapcsolatba kerülhetnek a belső környezettel és a milliárdnyi antigén immunológiai keresztreakció révén viszonylag könnyen autoimmun folyamatokat indíthatna el. Így az immunológiai toleranciának magában kell foglalni a bélnyálkahártyával kapcsolatba kerülő antigénnel szembeni toleranciát is. Ez utóbbit biztosítja az orális tolerancia. Természetesen a bélbe kerülő patogén kórokozókkal szemben nem alakul ki tolerancia, hanem aktív immunválasz jön létre. Ebben az antigének eltérő szerkezete játszik szerepet. Toleranciát általában oldható antigének váltanak ki, míg az aggregált antigének immunválaszt hoznak létre). Célszerű azonban a GALT-ot úgy tekinteni, hogy az alaphelyzet, vagyis az általános és jellemző reakció az orális tolerancia kialakulása és csak speciális esetekben alakul ki aktív immunválasz. A mucosalis immunválasz jellegét befolyásolja az antigén dózisa is. Egyszeri alacsony dózisú orális antigén bevitel általában Th1 immunválaszt indukál és jellemző rá a  $\gamma$ -interferon termelés, ami gátolja a TGF- $\beta$ -t termelő T-sejteket. Ez utóbbi cytokinnek alapvető szerepe van az orális tolerancia kialakulásában. Így érthető, hogy az egyszeri kisdózisú antigén bevitel inkább aktív immunizációt hoz létre. Megjegyzendő azonban, hogy Th1 sejtek élettartama igen rövid, programozott sejthalállal megsemmisülnek. Ezzel szemben, ha a kisdózisú orális antigénbevitel sorozatosan ismétlődik, akkor a TGF- $\beta$  termelő sejtek száma fog megemelkedni. Ezeket a sejteket újabban egyesek Th3 sejteknek is nevezik, cytokin mintázatuk hasonlít a Th2 sejtekéhez, de azoktól eltérően TGF- $\beta$ -át is termelnek. A Peyer plakkok mikrokörnyezete igen kedvező helyzetet teremt ezeknek a toleranciát kiváltó sejteknek a proliferációjához. Megjegyzendő az is, hogy a TGF- $\beta$  termelő sejtek gátolják a Th1 válasz kialakulását és a TGF- $\beta$  pedig pozitív feedback révén fokozza a Th3 sejtek termelődését. A mucosalis

immunrendszerben termelődő TGF- $\beta$  a közvetlen környezetében más antigénekre specifikus aktiv toleranciát kiváltó sejtek működését is aktiválhatja, ezt a jelenséget nevezzük bystander szuppresszióknak. Fontos azt is hangsúlyozni, hogy szemben a klonális delécióval, vagy anergiával, az orális tolerancia kialakulása aktív folyamat révén alakul ki.

Más hatása van a nagy dózisú antigén bevitelnek. Egyszeri nagy adagú antigén erőteljes Th1 választ vált ki, míg a Th2 citokin termelés és a TGF- $\beta$  termelés teljesen gátlás alá kerül. A keringésben keresztül a szisztémás nyirokszervekbe kerülő feldolgozott antigén pedig klonális delécióhoz, vagy anergiához vezet. Hasonló helyzet alakul ki a az ismételt nagy dózisú antigén bevitel esetén is, de ilyenkor a Th1 T-sejtek válasza sem alakul ki deléció miatt. Ha az orális tolerancia létrejött, akkor az hosszú ideig fennállhat, de az időtartam változik attól függően, hogy milyen típusú immunválasz került gátlás alá. A késői típusú hyperszenzitivitási reakciók (DTH) hosszabb ideig gátoltak, mint a humoralis immunválaszok. Ennek az a magyarázata, hogy a TGF- $\beta$  erőteljesebben gátolja a Th1 választ, mint a Th2-t. A Th1 sejtek pedig a DTH, a Th2 sejtek pedig a humoralis válasz kialakításában játszanak központi szerepet. A humoralis immunválasz részleges szupprimálása a legjellemzőbb, ilyenkor a szisztémás IgG és IgM válasz gátlás alá kerül, de az adott antigén ellen a szekretoros IgA termelés továbbra is folytatódik. A TGF- $\beta$  fokozott termelődése azonban az IgA válasz kialakulását is gátolja.(6).

Az immunválasz minőségét jelentősen befolyásolja az antigénbemutató sejt típusa is. Az epithelialis sejtekkel történő prezentáció tolerancia kialakulásához vezet. A klasszikus antigénbemutató sejtek is toleranciát hoznak létre, ha a felszínükön nincs aktivált kostimuláló molekula, ami szükséges az MHC-vel komplexet képző antigén mellett a CD4 T-sejtek aktivációjához. A B7 egy ilyen fontos kostimuláló molekula, ami a CD4 sejtek felszínén levő CD28 felszíni markerhez kapcsolódik. Amennyiben a klasszikus antigénprezentáló sejtek a felszínükön aktivált kostimuláló molekulát is expresszálnak, akkor aktív immunválasz jön létre.

Az orális tolerancia kialakulásában jelentős szerepe van a  $\gamma\delta$ -T sejteknek is, állatkísérletes modellben már 500-1000 antigénspecifikus  $\gamma\delta$ -T sejt átvitelével egyik állattól a másikba sikerült toleranciát indukálni. Az orális tolerancia mechanizmusának fenti vázlatos áttekintése után fontos hangsúlyozni, hogy a tolerancia ezen formája egy aktív folyamat, ami specialis szupresszor T-sejtek kialakulásához (Th3) kötött, míg az antigén i.v. bevitel esetén, a tolerancia passzív, klonális deléció, vagy anergia kialakulása révén jön létre.

A mucosalis immunrendszerben a toleranciát és az aktív immunválaszt létrehozó folyamatok igen finom szabályozás alatt állnak. Amennyiben ebben zavar történik, akkor különböző kóros állapotok alakulhatnak ki, elsősorban allergiás és gyulladásos kórképek.

Az invázív baktériumok az epithelialis sejteket károsítva, azokon áthaladnak és közvetlenül aktiválják a subepithelialis makrophagokat, s ezáltal egy szisztémás aktív immunválaszt váltanak ki. Az utóbbi időben vált ismertté, hogy az epithelialis sejtek is képesek citokin termelésre, amit a bél lumenben található tápanyag antigének is modulálni képesek. Ez lehetővé teszi, hogy a lumenális antigének és a vékonybél nyálkahártya mucosalis immunrendszere között egy nagyon finom kommunikáció jöjjön létre. Az epithelialis sejtek által kóros körülmények között termelt egyes citokinek, így például egyes chemotaktikus faktoroknak szerepük van a bél krónikus gyulladásos betegségeinek kialakulásában. (7, 8). Ilyen esetekben a lumenális antigén terhelés csökkentése az

epithelialis sejtek cytokin termelésének csökkentése révén gyengítheti az immunválasz aktivitását, ami magyarázatot ad az elemi diéta jó hatására Crohn betegségben.

Az előbbiekből nyilvánvaló, hogy az antigének strukturájának igen nagy szerepe van abban, hogy, a kiváltott immunválasz minősége milyen lesz (2. ábra). Megemlítendő azonban, hogy az élet első egy-két hónapjában a vékonybélnyálkahártya permeabilitása nagy, s így ilyenkor a táplálékkal bekerülő fehérjék intakt formában átkerülhetnek a vékonybélnyálkahártya felszíni epitheliumán, majd a lamina propriában szisztémás immunválasz kialakulását válthatják ki. Ez a magyarázata annak, hogy hat hónapos kor alatt lehetőség szerint kerülendő az idegen fehérjék bevitele a csecsemők étrendjébe. A vékonybélnyálkahártya permeabilitása csak hat hónapos korban csökken a felnőttkori szintre (9). Az antigén szerkezetének manipulálása megteremti annak az lehetőségét, hogy egy kívánt antigénnel szemben toleranciát, vagy aktiv immunválaszt hozzunk létre. Az előbbinek az autoimmun betegségek és az allergiás reakciók megelőzésében lehet szerepe, míg az utóbbiknak az orális vaccinák kifejlesztésében. Orális vaccinatióra elsősorban enterálisán terjedő kórokozók esetében van lehetőség. Elölt baktériumokkal, vagy azok összetevőivel azonban légúti fertőzésekkel szemben is ki lehet alakítani védelmet, hiszen az egyes szervrendszerek nyálkahártyáiban elhelyezkedő lymphoid elemek egymással szoros kapcsolatban vannak (10).

## **A gastrointestinal immunrendszer struktúrája**

- *Organizált struktúrák*  
Peyer plaque-ok  
Mesenteralis nyirokcsomók  
Solitaer nyiroktüszők
- *Nem organizált struktúrák*  
Intraepithelis lymphocyták  
Lamina propria immunkompetens sejtjei

### **A Peyer plaque-ok struktúrája**

- Speciális epithelium fedő (folliculus associated epithelium = FAE)
- FAE tartalmazza az M-sejteket, itt történik az antigének felvétele
- FAE alatt nyiroktüszők, az epithelium alatt közvetlenül nagyszámú macrophag található (antigén prezentáció)

### **A bélnyálkahártya struktúrája**

- Intraepithelialis terek  
Csak CD3 pozitív T-sejtek fordulnak elő, amelyeknek több mint 90%-a CD8 pozitív szupresszor sejt.  
A gamma/delta T-sejtek száma elenyésző, coeliakiában azonban számuk jelentősen megnő, aminek diagnosztikus jelentősége van.

### **A bélnyálkahártya struktúrája II.**

- Lamina propria  
CD4/CD8 arány hozzávetőlegesen 2:1, tehát jelentősen eltér az epithelialis terektől  
Főként IgA és IgM plasma sejtek fordulnak elő. Szelektív IgA hiányban az IgM sejtek száma növekedést mutat  
B-sejtek, mastocyták és NK sejtek is jelentős számban találhatók

### **Az epithelialis sejtek MHC II expressziója**

#### *Vékonybél-nyálkahártya*

A felszíni epithelialis sejtekben mindig kimutatható.  
A Lieberkühn crypták epitheliumában csak kóros körülmények között észlelhető.

#### *Vastagbél-nyálkahártya*

Egészségesekben soha nem mutatható ki sem a felszíni, sem a crypta epitheliumban.  
Gyulladásos vastagbél-betegségekből MCH II expresszió mutatható ki.

## Az epithelialis sejtekkel történő antigénprezentáció következményei

*Vékonybél-nyálkahártya epithelialis sejt*  
Szuppresszor válasz jön létre.

*Vastagbél-nyálkahártya epithelialis sejt*  
Helper válasz jön létre, aminek szerepe van a gyulladásos vastagbél-betegségek pathogenesisében.

### A GALT funkcionális tagolása

- Immunelimináció (IgA és IgM antitestek, nem kötnek komplementet)
- Immunreguláció (Az antigén által kiváltott szabályozási folyamatok összessége)
- Immunelimináció (A nyálkahártya barrier sérülésén átjutott antigénekre adott immunválasz (IgG antitestek, komplement kötés, gyulladásos reakciók))

### A gastrointestinalis immunrendszer működése

*Első találkozás az antigénnel (priming)*

elkötelezett immunkompetens sejtek alakulnak ki

*Az immunkompetens sejtek vándorlása*

nyirokerek, véráram, visszakerülés az egyes szervek nyálkahártyájába és az anyatejbe

*Második találkozás az antigénnel*

Aktív immunválasz, vagy immuntolerancia

### Az immunkompetens sejtek vándorlását irányító molekulák

A primingon átesett immunkompetens sejtek a felszínükön adhéziós molekulákat expresszálnak (homing receptorok), amelyek a nyálkahártyákban található endothelialis sejtek megfelelő speciális determinánsaihoz (addresszinek) tudnak kötődni. A vékonybél-nyálkahártya lamina propriájába kerülő lymphocyták felszínükön az  $\alpha_4\beta_7$  integrint tartalmazzák.

### Az immunkompetens sejtek vándorlását irányító molekulák II

A lamina propriából az epitheliumba vándorló IEL-ák az  $\alpha_E\beta_7$  integrint expresszálják és speciálisan kötődnek az epithelialis sejtek E-cadherin adhéziós molekulájához.

### Az antigénfelvétel helye és az antigén típusa közötti összefüggés

*M-sejteken keresztül*

- aggregált antigének
- proliferáló antigének (baktériumok)
- vírusok

*Felszíni epithelialis sejteken*

- solubilis antigének (táplálék antigének)

## Az epithelialis sejtek által termelt cytokinek csoportosítása

| Funkció                                 | Cytokinek   |
|---|---|
| Gyulladás/immunreguláció                | IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , LIF, TGF- $\beta$                      |
| Növekedési és differenciálódási faktork | IL-1, IL-3, IL-7, LIF, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , PDGF, G-CSF, GM-CSF |
| Chemotaktikus faktork                   | IL-8, MCP-1, CINC   |
| Epithelialis sejt transzformáció        | TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6                                 |

### Az epithelialis sejtek által termelt cytokinek hatásai

- A chemokinek (pl. az MCP-1) a granulocytaakat aktiválva gyulladást hoznak létre.
- Fokozzák az epithelialis MHC II. antigén expressziót
- A luminalis antigének befolyásolják a cytokin termelést. Ez magyarázhatja az elemi diéta pozitív hatását Crohn betegségben

### A szekretoros IgA hatásai

Az antigénnel komplexet alkotó secretoros IgA gátolja:

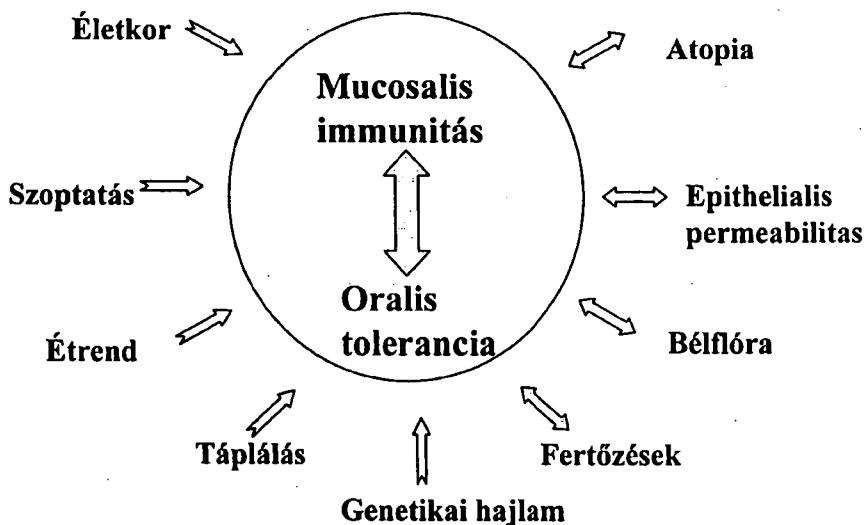
- A baktériumok megtapadását és invázióját
- A vírusinfekciót
- Az antigének felvételét
- Más izotípusú (IgG és IgM) plasmasejtek ellenanyagtermelését

### A szekretoros IgA hatásai II.

Az antigénnel komplexet alkotó secretoros IgA gátolja:

- Az antigén IgG-hez kötődését, s így a komplement aktivációját
- Az antigén IgE-hez kötődését, s így az allergiás reakciók beindítását

## A mucosalis immunitás és az oralis tolerancia kialakulását befolyásoló tényezők



## A tolerancia formái

- *Klonalis deléció*: Az autoreaktív sejtek apoptosissal elhalnak, tehát a folyamat irreverzibilis
- *Klonalis allergia, vagy immunológiai válaszképtelenség*: Az immunkompetens sejtek az autoantigén hatására nem aktiválódnak, reversibilis folyamat, a sejtaktivációhoz kedvező feltételek biztosításával a válaszképtelen sejtek ismét aktiválhatók.

## Az orális tolerancia fogalma

- A bélnyálkahártyával kapcsolatba kerülő antigénekkal szembeni tolerancia.
- A bélbe kerülő patogén kórokozókkal szemben nem alakul ki tolerancia, hanem aktív immunválasz jön létre. Ez utóbbiban az antigének eltérő szerkezete játszik szerepet.
- A GALT-ban az alaphelyzet az orális tolerancia kialakulása

## Az antigén dózisa és a mucosális immunválasz

- Egyszeri alacsony dózisu orális antigén bevitel általában Th1 immunválaszt indukál és így aktív immunizáció jön létre (A gamma-interferon gátolja a TGF- $\beta$ -t termelő T-sejteket).
- Sorozatosan ismétlődő kisdózisu orális antigénbevitel: orális tolerancia alakul ki (TGF- $\beta$  termelő sejtek száma fog megemelkedni, Th3 sejtek)

## Az antigén dózisa és a mucosális immunválasz II.

- Egyszeri nagy dózisu antigén: Erőteljes Th1 választ vált ki, Th2 cytokinek és a TGF- $\beta$  termelése gátlás alá kerül. Szisztémásan klonális deléció, vagy anergia alakul ki.
- Ismételt nagy dózisu antigén bevitel: Ilyenkor a Th1 T-sejtek válasza sem alakul ki deléció miatt.

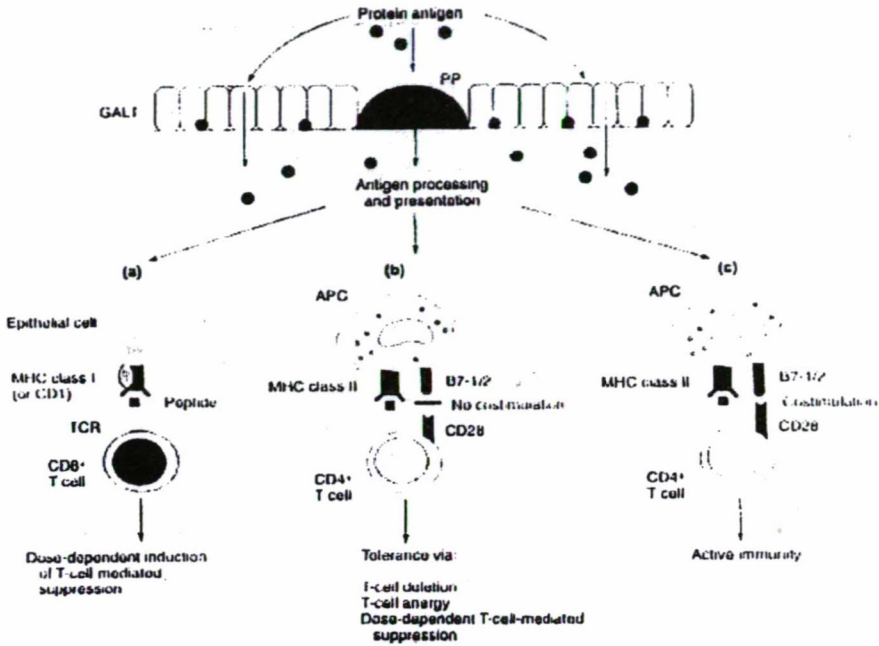
## Az orális tolerancia időtartama

- A késői típusú hyperszenzitivitási reakciók (DTH) hosszabb ideig gátoltak, mint a humoralis immunválaszok, mert a TGF- $\beta$  erőteljesebben gátolja a Th1 választ, mint a Th2-t.
- A humoralis immunválasz részleges szupprimálása a legjellemzőbb (IgG és IgM válasz gátlás alá kerül, a szekretoros IgA termelés továbbra is folytatódik.)

## Az orális tolerancia kialakulását befolyásoló egyéb tényezők

- Az antigénbemutató sejt típusa is. Az epithelialis sejtekkel történő prezentáció tolerancia kialakulásához vezet. A klasszikus antigénprezentáló sejtek esetén többnyire aktív immunválasz jön létre.
- $\gamma/\delta$ -T sejtek: állatkísérletes modellben már 500-1000 antigénspecifikus  $\gamma/\delta$ -T sejt átvitelével is tolerancia indukálható.

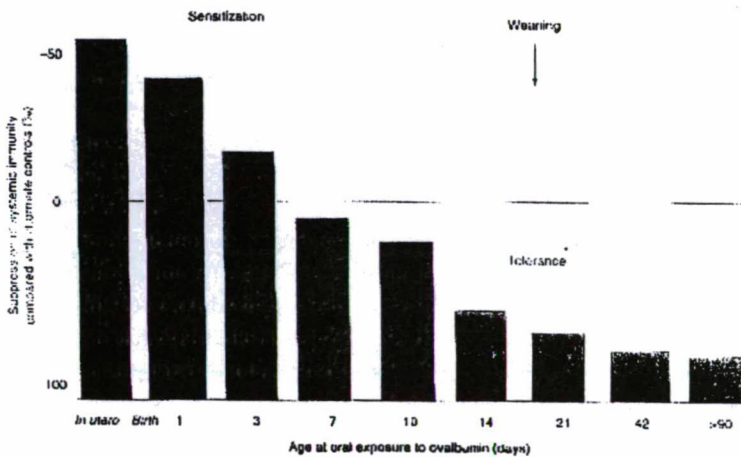
## Immunreguláció az antigén orális bevétele után



### A bystander szuppressziós fogalma

- A mucosalis immunrendszerben termelődő TGF- $\beta$  a közvetlen környezetében más antigénekre specifikus aktív toleranciát kiváltó sejtek működését is aktiválja (parcrin hatás)
- A TGF- $\beta$  termelő sejtek gátolják a Th1 válasz kialakulását és a TGF- $\beta$  pedig pozitív feedback révén fokozza a Th3 sejtek termelődését

### Az orális tolerancia indukálása és az életkor közötti összefüggés egérben

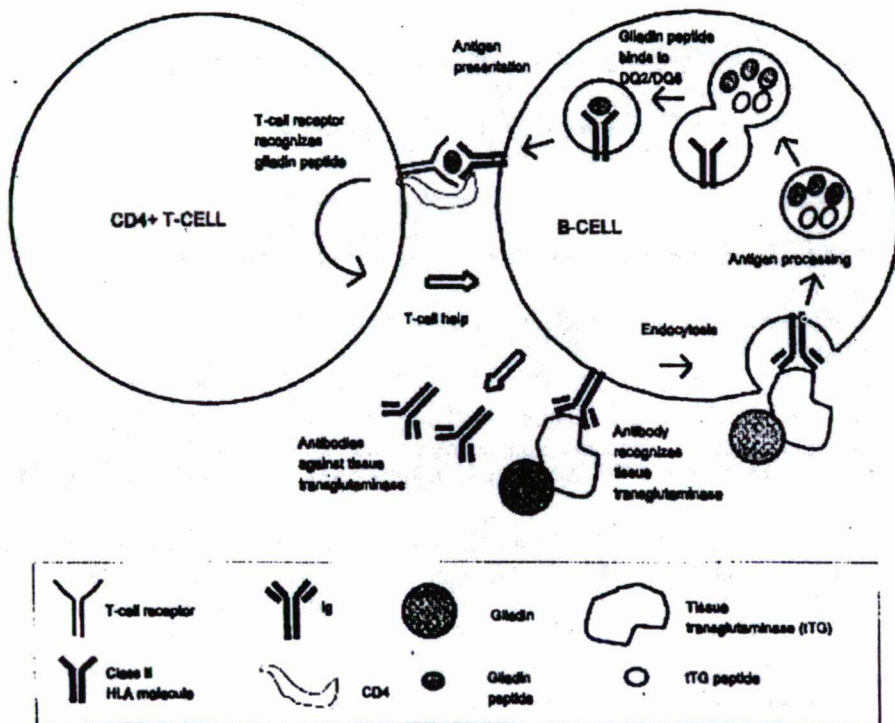




## Az orális tolerancia kialakulásának zavara miatt létrejött fontosabb kórképek

- Ételallergiák
- Coeliakia
- Diabetes mellitus
- Gyulladásos bélbetegségek
  - Crohn betegség
  - Colitis ulcerosa

## Az anti-transzglutamináz ellenanyag képződésének mechanizmusa



## A GALT szerepe az IDDM kialakulásában

- A GAD65 elleni lymphocyták az intestinalis mucosából erednek, felszínükön  $\alpha 4 \beta 7$  integrint tartalmaznak.
- A GAD és a coxsackie B4 vírus egyik nem strukturális proteinjében aminosav homológia mutatható ki.
- Immunológiai keresztreakció révén a tehéntejfehérje is kiválthatja a beta sejtek károsodását.

## A TNBS colitis I.

- Trinitrobenzén szulfonsav (TNBS) rektális adásával egerekben a colitis ulcerosához hasonló elváltozás jön létre a colonban. Th1 T sejtek halmozódnak fel és jelentős az interferon- $\gamma$  és IL-12 termelés.
- A rektálisan beadott TNBS kikerülve a GALT-ot, nem hoz létre orális toleranciát.

## A TNBS colitis II.

- A rectalisan adott TNBS-sel egyidőben az egereknek per os adagolt colon protein keverék, amit előzőleg in vitro TNBS-sel hapténizáltak, megelőzi a gyulladás kialakulását. A colon lamina propria-jában túlnyomórészt TGF- $\beta$ -t termelő T-sejtek mutathatók ki.
- A rectalisan adott TNBS akkor is colitist hoz létre, ha a TNBS protein adagolásával együtt adott anti-TGF- $\beta$  is adnak.

## Irodalom

1. Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996, 778, 1-27.
2. Kagnoff MF. Immunology of the intestinal tract. *Gastroenterology* 1993, 105, 1275-1280.
3. Viney JL, MacDonald TT. The cells and tissues of the gastrointestinal tract. In: MacDonald TT (ed). *Immunology of gastrointestinal diseases (Immunology and Medicine)*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992, pp. 1-17.
4. Butcher EC, Picker LJ: Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996, 272, 60-66.
5. Mayer L, So LP, Yio XY, Small G. Antigen trafficking in the intestine. *Ann NY Acad Sci* 1996, 778, 28-35.
6. Strobel, S., Mowat A.: Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol. Today*, 1998, 19, 173-181. 3
7. Stadnyk AW. Cytokine production by epithelial cells. *FASEB J* 1994, 8, 1041-1047.
8. Reinecker H-C, Loh EY, Ringler DJ, Mehta A, Rombeau JL, MacDermott RP. Monocyte-chemoattractant protein 1 gene expression in intestinal epithelial cells and inflammatory bowel disease mucosa. *Gastroenterology* 1995, 108, 40-50.
9. Savilahti E, Kuitunen M. Allergenicity of cow milk proteins. *J Pediatr* 1992, 121, S12-S20.
10. Shalaby WSW. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity: barriers and novel strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 1995, 74, 127-134.

# Gyulladásos bélbetegségek a gyermek és adolescens korban

Dr. Várkonyi Ágnes  
SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

## Gyulladásos bélbetegség (Inflammatory bowel disease, IBD)

Nem-specifikus, idiopathiás, krónikus, relapszusra hajlamos gyulladásos két bélbetegséget foglal magába:

- Colitis ulcerosa (CU)
- Morbus Crohn (CD)
- 10%-ban meghatározatlan, ún. determinált (nincs végleges dg.)

### Colitis ulcerosa

A vastagbél és rectum krónikus, idiopathiás, a mucosára korlátozódó diffúz gyulladása, amely a rectumban kezdődik és különböző mértékű proximális terjedés jellemzi.

Proctitis ulcerosa < 12 cm

Proctosigmoiditis < 40 cm

Pancolitis

Első leírás: 1875 Wilks és Moxon

Incidencia: 2,3/100 000 (10-19 éves)

(ha a családi anamnesis pozitív 10x gyakoribb)

Geographiai halmozódás

### Colitis ulcerosa-klinikai manifestáció

Colon érintettség: rectális vérzés, hasmenés (nem obligát), székelési inger, tenesmus, hasi fájdalom-diffúz, égő, székeléssel kapcsolatos

Extraintestinális: gyengeség, láz, testsúlycsökkenés, pyoderma gangrenosum, alopecia areata, thrombosis, ízületi (tranzitorikus, aszimmetrikus), alsó végtag, sclerotizáló cholangitis, nephrolithiasis, glomerulonephritis

### Crohn-betegség

Az emésztőtraktus egy vagy több segmentjét érintő krónikus, idiopathiás, nem-elsajtosodó granuloma képződéssel járó transmuralisan terjedő gyulladása, gyakran fokális, fibrotizáló, mély ulcus, strictura, fistula képző.

A gastrointestinum bármely részén az ajkak-szájüregtől az anus nyílásig (analisan terjed)

Leggyakrabban: vékonybél, proximalis colon

## Fistula

A transmuralis ulcusok kiterjedése a szomszédos vagy távoli hámszövettel bíró szervbe.

Ártalmatlan entero-entericus: (nem okoz tünetet, szövődményt, nem igényel spec. th-t)

Enyhe fiziológiás effectivitású: (pl. cologastricus)

- tünetet okoz: zárni kell
- nem súlyos: gyógyszeres th., 6 hónapon belül nem reagál fistula és beteg bél resectio
- beteg bél eltávolítása után enterocután fistula konzervatív th-val spontán gyógyul

Súlyos következményekkel járó: abscessus és súlyos bél érintettség: agresszív gyógyszeres stabilizálás után resectio a bélel együtt

## Morbus Crohn

Első leírás: 1932 Crohn, Ginzburg, Oppenheimer

Incidencia: 3,5/100 000

Geographiai halmozódás

### Összehasonlítás

|                       | CU          | CD          |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Rectalis vérzés       | Gyakori     | Néha        |
| Hasi terime           | Soha        | Gyakori     |
| Rectalis betegség     | Általános   | Esetenkénti |
| Ilealis érintettség   | Nincs       | Gyakori     |
| Perianalis betegn.    | Ritka       | Gyakori     |
| Stricture, sipoly     | Ritka       | Gyakori     |
| „Skip” laesio         | Ritka       | Gyakori     |
| Transmuralis érint.   | Ritka       | Gyakori     |
| Granulomak            | Ritka       | Gyakori     |
| Abscessus             | Gyakori     | Ritka       |
| Vastagbélrák kockázat | Jelentősen↑ | Enyhén↑     |

### IBD-súlyossági index

| Paraméter:    | Enyhe:     | Közepes:     | Súlyos:      |
|---------------|------------|--------------|--------------|
| Hasmenés/nap  | 0-6x       | 6-10x        | >10x         |
| Véres széklet | Esetenként | Rendszeresen | Mindig       |
| Hasi fájdalom | Enyhe      | Közepes      | Súlyos       |
| Fogyás        | Nincs      | < 1 kg       | > 1 kg       |
| Láz           | Nincs      | Nincs        | > 37,5 °C    |
| Laboratórium: |            |              |              |
| We            | Normál     | < 30 mm/h    | > 30 mm/h    |
| Hb            | Normál     | > 6,5 mmol/h | < 6,5 mmol/h |
| Albumin       | Normál     | > 30 g/l     | < 30 g/l     |

## **IBD-etiológia**

Ismeretlen

környezeti

fertőzőses

genetikus tényezők

(antigén trigger aktiválja a mucosális immunszisztémát, amely bélkárosodást okoz)

## **PATHOGENESIS**

Kezdetlegesség:

Infectio, gyógyszer (nsaid), toxinok, antigének

Lappangás

luminális baktériumok, ételantigén hatás

acut inflammatio

antigén hatás + genetikai fogékonyság

immunregulatio kibillenés

szöveti károsodás

betegség

## **IBD-diagnózis**

Anamnesis

Fizikai vizsgálat

Laboratórium vizsgálatok

Speciális tesztek

Endoscopiás és radiographiás vizsgálatok

## **IBD-anamnesis**

Széklelet gyakoriság, konzisztencia, nyálka, vér, éjszakai tünetek, inger, fájdalom

Hasfájás-étkezéssel, székeléssel kapcsolat

Étvágy, aktivitás, súlyvesztés

Hányás, láz, gyengeség

Egyéb szervi panasz

Növekedés üteme

Gyógyszerszedés, antibiotikumok

Családi anamnesis

## **IBD-fizikális vizsgálat**

Általános állapot (beteg, sápadt, sovány, láz)

Antropometriai vizsgálatok

Gastrointestinális (distensio, bélhang stb.)

Extraintestinális (ízület, szem, aphtha stb.)

Perianális vizsgálat

Rectalis vizsgálat

## **IBD-laboratóriumi vizsgálat**

Infekció kizárása:

Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobact., E. Coli 0157, C. difficile, Giardia, amőba, parazita, CMV, TBC

Gyulladásos markerek:

teljes vpk, indexek (reticulo-, thrombocyta is)

We, CRP

Se prothrombin, őf, albumin, transferrin, immunglobulin, elektrolit, Ca, P-ase, Mg, vas, cink, folsav, B12, A,E,D vitamin

Széklet: vér, leukocyta, zsír

## **IBD-speciális vizsgálat**

Laktóz terhelés

Xylóz terhelés

Széklet zsír, alpha-antitrypsin

Schilling próba

## **IBD-endoscopos és radiographiás vizsgálat**

Totál colonoscopy és szövettan (Felső endoscopia)

KÉPALKOTÓK INDIKÁCIÓI (lsd. másutt)

### **Endoscopos elváltozások (CU)**

Diffúz, összefüggő gyulladás az anusnyílástól felfelé.

Korai std.: vérzékeny nyálkahártya, erosiok, petechiák

Heveny std.: vizenyős, vérzékeny ny. h., fekélyek

Késői std.: ny. h. atrophia, pseudopolypok; haustratio eltűnik

### **Endoscopos elváltozások (MC)**

Szakaszos gyulladás proximalistól az anusnyílás felé, mely relatíve ép.

Korai std.:

Foltos hyperaemia, aphták, ép és vérzékeny területek, „skip” régiók

Heveny std.:

Mély, lineáris fekélyek, ny. h. közöttük kiemelkedik, „utcakő” rajzolat, fissura, fistula, epitheloid sejtes granuloma

Késői std.:

Hegek, bél deformitás, stenosis, strictura

## **IBD-terápia-cél**

- Aktív gyulladás visszaszorítása
- Remisszió fenntartása

- Iatrogén mellékhatások leszűkítése
- Legjobb „quality of life” elérése

### **Kezelés-gondozás-személyi feltételek**

Team munka:

- Gyermekgyógyász-gastroenterológus
- Dietetikus
- Sebész
- Ápolás, szociális munkás, psychologist (compliance: gyógyszereszedés, aggodás-oldás, oktatás: korairlapszus felismerés, életkorhoz alkalmazkodó támogatás: munka, recreatio, mobilitás, interpersonális kapcsolatok)

### **IBD-terápia-fejlődése**

1980 előtt:

- Sulfasalazin
- Corticosteroid
- Sebész

1980 után:

- Immunsuppressiv szerek
- Antibiotikumok
- Nutritionális terápia
- Új aminosalicylatok
- Új sebészeti technika

- Specifikus immunmodulatio (1993)

### **Gyógyszeres terápías lehetőségek IBD-ben**

1. 5-aminosalicylsav készítmények
2. Corticosteroidok
3. Immunmodulációs szerek
4. Antibacterialis szerek
5. Új kezelési lehetőségek
6. Tüneti szerek

#### **1. 5-aminosalicylsav készítmények**

- Sulfasalazin
- Mesalazin

#### **1. Sulfasalazin és 5-aminosalicylsav (5-ASA)**

Salazopyrin=Sulfasalazin=Sulfapyridin +5-ASA Sulfapyridin -5-ASA-t szállítja a colonba

### 5-ASA-antiinflammatorikus hatás

- gátolja a mucosális prostaglandin synthesist
- gátolja az IL-1 és antitest termelést
- antisecretorios hatású
- szabadgyök fogó

**Indikáció:**

- initialis th. enyhe CU és CD
- initi. th. kp. súlyos, súlyos CU és CD (steroiddal)
- fenntartó th. CU és CD
- enyhe exacerbatio CU és CD

Adagolás: mg/kg/d 2-3 részben  
initialis fenntartó

|                |        |         |         |                |
|----------------|--------|---------|---------|----------------|
| • Sulfasalazin |        |         |         |                |
| • Salazopyrin: | 50-100 | (4-6 g) | 50      | colon          |
| Mesalazin      |        |         |         |                |
| Pentasa:       | 50     | (4 g)   | 30      | d., j., i., c. |
| Salofalk:      | 30     | (4 g)   | 20      | j., i., c.     |
| Olsalazin      |        |         |         |                |
| Dipentum:      | 30     | (4 g)   | (2 ASA) | colon          |

**Mellékhatások:**

- Salazopyrin: folsav kompetíció, oligospermia,
- hemolitikus anemia, neutropenia, hepatitis,
- Stevens-Johnson sy.
- 5-ASA: intolerancia, hypersensitivitás,
- fej-, hasfájás, nausea, stomatitis,
- véres hasmenés, pancreatitis, ist. nephr.
- Kontrolláltni: 3-6 havonta vkp, vizelet, creat., RR.

## 2. Corticosteroidok

- Konvencionális
- Új készítmények

**Gyulladáscsökkentő hatás:**

**Stimulál: mediator szintézis (ic. messenger)**

**Gátol: IL-1, IL-2, IL-3 szintézis**

**TNF (és cytokon recetor szintézis?)**

(granuloma képződésben fontos szerep!)

**Indikáció:**

**Initialis th.:**

**kp. súlyos és súlyos CU és CD (5-ASA-val)**



Fenntartó th.:  
nem indikált!

Exacerbatio:  
Mint initialis th.-ban  
két egymásutáni vagy évi 2x: azathioprin

intravénás th.:  
hydrocortison: 10 mg/kg/die 4 részben (max.: 200 mg/die)  
prednisolon v. metilpr.: 1-2 mg/kg/die 2 részben (max.: 40 mg/die)  
Orális:  
prednisonon v. mtlpr.: 1-2 mg/kg/die 1-2 részben (max.: 40 mg/die)  
Rectális: (< 12 év fél dózis)  
Hydrocortison: 100 mg/100 ml 1-2 x/die  
prednisolon v. mtrpr.: 20 mg/100 ml 1-2 x/die  
intravénás: súlyos eset, néhány nap majd p. os  
orális:  
4-6 hét max. dózis  
6-12 hét fokozatos csökkentés  
heti 20 % (3 naponta 2,5-5 mg) majd alternálva!  
Kálium pótlás és ulcus prevenció!  
BUDESONID!?

Mellékhatások:  
növekedés retardatio, Cushing arc, étváagnövekedés, tsnövekedés, egyenlőtlen  
zsíreloszlás, hypertensio, diabetes mellitus, osteoporosis, infekcióhajlam, gyomorfekély,  
kedélyváltozás, álmatlanság  
Kontrollálni:  
RR, vér- vagy vizelet cukor, hosszönvös (csontkor)

### 3. Immunmoduláció: Azathioprin

Azathioprin metabolizálódik 6-mercaptopurinná

- steroid spóroló
- késői hatás (3-6 hó)
- UC előbb reagál, mint CD
- leucopenia az effectivitás mérő
- immunsupprimáló hatású  
nucleinsav synth. gátlás (purin antimetabolit)  
antiproliferatív és T sejt gátló hatás  
Nksejt, lokális immunglobulin gátlás

Indikáció: initialis th-ra NEM alkalmas

- Fenntartó th. CU és CD is, ha  
– nincs remissio 5-ASA+steroid th-ra

- 2 v. több exacerbatio steroid csökkentéskor
- steroid toxicitás v. dependencia

- Fenntartó CD-ben, ha metronidazol hatástalan
  - fistulaképződés
  - perianális érintettségben

Adagolás:

Azathioprin: 1-2-2,5! Mg/kg/die 2 részben p. os

6-mercaptopurin: 1,5 mg/kg/die 2 részben

Kezelés időtartama: 1-2-? Év

Mellékhatások:

anorexia, nausea, hányás, pancreatitis, hepatitis, reversibilis cholestasis, cs. v. depressio, lymphadenopathia, infectiók

Kontroll: vkp, máj, pancreas-heti, havi, 3 havi

### 3. Immunmoduláció: Cyclosporin

Gátolja: cytotoxicus ly, antitest szintézist, IL-2 szintézist, IL-2 receptort  
reversibilis, gyorsabb és kevésbé generalizált, mint az azathioprin esetében

Indikáció: initialis th. NEM

- CD fistulával – progressiv és resistens (azathioprin v. metronidazol is)
- refracter CU és CD colitis (míg Imurán hat)

Adagolás:

kezdő: i.v. 4 mg/kg/die 2 részben 10 napig

folytat oralisan: 8-10 mg/kg/die 1-2 részben

Mellékhatás:

Hányinger, hányás, hypertensio, hypertrichosis, anaphylaxis (i.v.), paresthesia, tremor, nephrotoxicitás, espec. colitis, cholestasis

Kontr.: plasmaszint/norm.: 150 ng/ml

creatinin, májf., vesef. urea (hetente, havonta)

### 4. Antibakteriális szerek

**Szintetikus: Metronidazol**

Antibiotikus hatás (anaerobok, Bacteroides sp.)

Gyulladáscsökkentés (sejtes immunitás csökk.)

Indikáció: prophylaxis nem!

- Initialis th. CD fistulával
- CD-rövid-bél-strictura-bakt. Túlnövés
- colitis-perianális érintettséggel
- colitis-sulfasalazin/5-ASA-rezistens
- pouchitis (ileoanal anastomosis után)

Adagolás:

15-20 mg/kg/die 2 részben (max.: 750 mg/die orálsan)

perianális folyamat remission után 2-6 hó!

Mellékhatások: reversibilisek!

nausea, szájszárazs., fém íz, glossitis, stomatitis, felső hasi fájdalom, átmeneti neutropenia, neurotoxicitás: sens. neuropathia, szédülés, depressio, encephalopath., convulsio, ataxia

#### 4. Antibiotikumok

CU-ban: ritkán indokolt

MC-ban: indokolt

- a baktériumok,
- bakt. antigének indukálta immunfoly. gátlás

Ciprofloxacin: quinolon származék

enterális patogénekre gátlás

néhány Mycobacterium spec. is érzékeny

Immunsuppressív hatás

Indikáció: • perianális CD

- aktív Crohn ileitis, ileocolitis
- enterocutan fistulák

Cyclosporin-immunmoduláns polypeptid?

Tacrolimus (FK506-macrolid)??

#### 5. Új kezelési lehetőségek

- Gyulladásos mediátorok gátlása:
- Monoclonális antitestek
- Szabadgyök gátlók
- Antiadhezív molekulák
- Nikotin (gátolja: a rectumny. h. vérbőségét, killersejt aktivitást, arachidonsav termékek keletkezését, szabadgyök képződést, permeabilitást, iG secretiot)

#### 6. Tüneti szerek

- Görcsoldók
- Nyugtatók
- Hasmenésgátlók
- Supportív th.

#### IBD sebészeti kezelés

##### Colitis ulcerosa

Műtét ritkán indokolt gyermekkorban

Sürgős:

Fulmináns, toxicus colitis (nagy mortalitás)

Elektív:

Kezelésre nem reagáló esetek

Szűkületek

Carcinoma

Ileostoma, totál colectomia, ileo-anastomia, pouch

### **IBD sebészeti kezelés**

#### **Morbus Crohn**

Műtét szövődmények esetén

Sürgős:

- Akut hasi fájdalom-appendicitis gyanúja
- Ileus-subileus-akut gyulladás, hegesedés
- Peritonitis, hasúri tályog, hasfali infiltratio
- Perianalis-fistula, fissura, tályog

Elektív:

- kezelésre nem reagáló esetek
- nagyfokú sorvadás, növekedés elmaradása

# A modern radiológiai képalkotó eljárások lehetőségei a gyulladásos bélbetegségek diagnosztikájában

Dr. Kardos Lilla  
SZTE ÁOK Radiológiai Klinika, Szeged

## 1. diapár

Bélbetegségek gyanuja esetén a hagyományos röntgen vizsgálatok mellett az elmúlt évtizedekben, években előtérbe kerültek és egyre nagyobb jelentőségűek a modern metszeti képalkotók, az UH, a CT és az MR. Ezen modern vizsgálómódszerek mellett azonban nem szabad továbbra sem megfedkezni a hagyományos natív és elsősorban a kontrasztanyag röntgen vizsgálatokról.

A natív, kontrasztanyag adása nélkül készült röntgen felvételek szerepe IBD diagnosztikájában csekély, a natív hasi felvétel acut hasi kórképekben, a belekben lévő gázosság megítélésében, nívó kimutatásában fontos. A bélbetegségek diagnosztikájában a *hagyományos kontrasztanyag röntgenvizsgálatok* azonban nagy jelentőségűek, ma is.

## 2. diapár

A kontrasztanyag röntgen vizsgálathoz a vizsgálandó beleket kontrasztanyaggal töltjük fel, amit vékonybél vizsgálat esetén szájon át, vastagbél vizsgálathoz a rectumon át adunk. A vékonybelek megítélése frakcionált vékonybél vizsgálattal vagy szelektív enterográfiával történhet.

*Frakcionált vékonybél vizsgálatnál* a beteggel meghatározott időnként meghatározott mennyiségű BaSO<sub>4</sub> tartalmú kontrasztanyagot itatunk, ezzel biztosítjuk a gyomor folyamatos teltségét kontrasztanyaggal és így a folyamatos ürülést a vékonybelek felé.

A *szelektív enterográfia* kissé megterhelőbb a beteg számára, mert a speciális szondát le kell vezetni az első jejunum-kacsig. Ezen a szondán keresztül adjuk be először a kis mennyiségű bariumos kontrasztanyagot, majd methylcellulose adásával biztosítjuk a kettős-kontrasztos hatást - a pozitív kontrasztanyag "szétkenődik" a nyálkahártyán, a negatív kontrasztanyaggal feszesre töltjük a belet.

A vastagbél kontrasztanyag vizsgálat az *irrigoszkópia*, ami monokontrasztosan vagy kettős-kontrasztosan végezhető, utóbbi esetben Ba-tartalmú kontrasztanyag és levegő adásával.

Általános érvényű, hogy *gyulladásos bélbetegség gyanuja esetén törekedni kell a kettős-kontrasztos vizsgálat végzésére.*

Kettős-kontrasztos vizsgálattal jól megítélhető a bél-lumen tágassága, a nyálkahártya-redőzet, a nyálkahártya kóros elváltozásai, a béllal összefüggő fisztulák, és a vizsgálat során a jól követhető a perisztaltika, megítélhető a fal merevség is (Spazmolitikum (Buscopan) adása segít az organikus és funkcionális spazmus elkülönítésében).

## 3. diapár

A kontrasztanyag röntgen vizsgálatok előnye, hogy a vékony- vagy vastagbél teljes hosszában vizsgálható és az átvilágítás során követve a beleket a gyulladásos

folyamat által érintett bélszakaszok pontosan lokalizálhatók. Hátránya a módszernek, hogy bizonyos mértékű kooperáció szükséges a beteg részéről és nem elhanyagolható a beteg sugárterhelése sem.

#### 4. diapár

Az *ultrahang* vizsgálat a beteg számára megterheléssel egyáltalán nem járó vizsgáló-módszer, előkészítést sem igényel. Technikai feltétele csupán egy 5 MHz-es, lehetőleg lineáris transducer. Már most fontos azonban megemlíteni, hogy a nagyon gázos belek éppen a belekre vonatkozó értékelést kérdésessé tehetik.

Optimális esetben ultrahang vizsgálattal jól megítélhető a bélfal megvastagodása, láthatók a bélfalon kívüli elváltozások, követhető a bélmozgás, perisztaltika és ábrázolhatók a megnagyobbodott retroperitoneális nyirokcsomók.

#### 5. diapár

Az ultrahang vizsgálat előnye más vizsgálómódszerekkel összevetve, hogy sugárterhelés nincs, kontrasztanyag adására nincs szükség. A vizsgálathoz a beteg kooperációja egyáltalán nem, vagy csak minimális mértékben szükséges. Feltétlenül tudni kell azonban, hogy a *bélgáz* és *béltartalom* a belek megítélését *nehezítheti* és egyértelműen csak a *súlyos elváltozások értékelhetők*.

#### 6. diapár

A hasi *CT vizsgálatnak* megfelelő indikációval fontos szerepe lehet a gyulladásos bélbetegek kivizsgálásában. Hasi CT vizsgálathoz a betegnek orálisan és vénásan is adunk kontrasztanyagot. 1.5-2 órával a vizsgálat kezdete előtt a beteg kis adagokban kontrasztanyagot kezd el inni. Az orális kontrasztanyag jó, vagy speciálisan a CT vizsgálatokhoz alkalmazott BaSo<sub>4</sub> tartalmú. Célunk a kontrasztanyag adásával az, hogy egyrészt a beleket a környező struktúráktól egyértelműen elkülönítsük, másrészt a kontrasztanyaggal kitöltött belek falvastagságát pontosan megítélhessük. A 1.5-2 óras itatás alatt a k.a. eljut a colonba, így a *vékonybelek és a colon egyidejűleg* megítélhető. Vénás kontrasztanyag adásának IBD esetén a bélfali gyulladás súlyosságának megítélésében és a regionális nyirokcsomók elkülönítésében van jelentősége.

A hasi CT vizsgálatot, amennyiben a technikai feltétel adott, spirál üzemmódban kell elvégezni. Ennek lényege, hogy a kijelölt test-tájékot egy lélegzetvételben scanneljük, a mérés során volumen-adatgyűjtés történik, amiből tetszőleges szeletvastagsággal rekonstruáljuk a képeket. A spirál üzemmód alapfeltétele egy speciális rekonstrukciós módszernek, a virtuális endoscopiának, ami a belek belvilágáról ad képet.

Megfelelően előkészített CT vizsgálattal jól megítélhető a bélfal megvastagodása, láthatók az *extraluminalis szövődmények*, és megítélhetők a regionális nyirokcsomók, környező parenchymás szervek is.

#### 7. diapár

A CT vizsgálat előnye gyulladásos bélbetegségek vizsgálatánál, hogy a vékony és vastagbél egyszerre vizsgálható és a környező struktúrák is egyidejűleg megítélhetők. Hátránya az eljárásnak, hogy az axiális síkú metszeteken az érintett bélszakasz hossza - elsősorban vékonybelek esetén - pontosan nem ítéltető meg. A vizsgálathoz szükség van a beteg együttműködésére, és gondolni kell a sugárterhelésre is.

#### 8. diapár

Az MR vizsgálat jelentősége a hasi, kismedencei diagnosztikában még elmarad a neurológiai és musculosceletalis kórképek diagnosztikájában betöltött szerepétől. A jól értékelhető felvételekhez *speciális gyors sequentiák*, *zsírelnyomásos* technika alkalmazása szükséges. A közelmúltban jelent meg és jelenleg csak kevés helyen áll rendelkezésre *oralis MR kontrasztanyag*, ami éppen a gyulladásos bélbetegségek diagnosztikájában nagyobb jelentőségű.

A megfelelő technikai paraméterekkel elkészített MR vizsgálattal lehetővé válik az aktív gyulladásos folyamat és a fibrosis elkülönítése, és az egyéb radiológiai képalkotó módszerekkel szemben *lényegesen jobb szöveti ábrázolás*nak köszönhetően pontosabban azonosíthatók a fistulák és abscessusok.

Összefoglalva, a modern radiológiai képalkotó eljárások megfelelően megválasztva jelentős segítséget nyújthatnak a gyulladásos bélbetegségek diagnosztikájában, a folyamat súlyosságának megítélésében és a bélfalon kívüli szövődmények tisztázásában.

### **IBD radiológiai vizsgálatának lehetőségei**

- hagyományos rtg vizsgálatok
- UH
- CT
- MR

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok*

- frakcionált vékonybél vizsgálat
- szelektív enterográfia
- irrigoszkópia

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok előnye*

- vékony- vagy vastagbél teljes hosszában megítélhető
- érintett szakaszok pontosan lokalizálhatók

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *Ultrahang vizsgálat*

- előkészítést nem igényel
- transzducer: lineáris, 5 MHz

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *Ultrahang vizsgálatok előnye*

- nincs sugárterhelés
- kontrasztanyag adás nem szükséges
- min. kooperáció

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *Hagyományos rtg vizsgálatok*

- natív
- kontrasztanyagos

### **IBD radiológiai vizsgálata** *Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok során megítélhető*

- lumen
- nyálkahártya redőzet
- ulcerációk
- fisztulák
- perisztaltika

### **IBD radiológiai vizsgált** *Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok hátránya*

- kooperáció szükséges
- sugárterhelés

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *UH vizsgálat során megítélhető*

- bélfal-megvastagodás
- bélfalon kívüli elváltozások
- bélmozgás, perisztaltika
- retroperitoneális nyirokcsomók

### **IBD radiológiai vizsgálatai** *Ultrahang vizsgálatok hátránya*

- bélgáz, béltartalom miatt csökkent értékű



**IBD radiológiai vizsgálatai**  
*CT vizsgálat*

- p.os és iv. kontrasztanyag
- spirál üzem mód
- virtuális endoscopia

**IBD radiológiai vizsgálatai**  
*CT vizsgálatok előnye*

- vékony- és vastagbél egyszerre vizsgálható
- környező struktúrák pontosan megítélhetők

**IBD radiológiai vizsgálatai**  
*CT vizsgálat során megítélhető*

- bélfal-megvastagodás
- bél falon kívüli szövődmények (fistula, abscessus)
- regionális nyirokcsomók

**IBD radiológiai vizsgálatai**  
*MR kezdeti eredménye*

- aktív gyulladás és fibrosis elkülönítése
- fisztulák és tályogok pontos ábrázolása



**A NÖVEKEDÉST ÉS A Ca-ANYAGCSERÉT  
BEFOLYÁSOLÓ ENDOKRINOLÓGIAI  
TÉNYEZŐK**



# Az idiopathiás hypercalciuria jelentősége gyermekkorban

dr. Reusz György

STE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

**A hypercalciuria klinikai jelentősége.** Az idiopathiás hypercalciuria (IHU) a vizeletben emelkedett kalciumkoncentrációhoz vezethet, emiatt a kalcium rosszul oldódó sói (elsősorban oxalát és foszfát) kicsapódhatnak. Ennek klinikai következménye lehet a vesekövesség, a postglomeruláris, monosymptómás haematuria. Egyes adatok szerint gyakrabban fordul elő IHU húgyúti fertőzésekben ill. az ún. „dysuria/pollakisuria” szindrómában. A tartós kalciumvesztés a csontok ásványanyag tartalmának csökkenéséhez, osteoporosishoz és idős korban gyakoribb csonttörésekhez vezet.

**Előfordulás, öröklődés.** A hypercalciuria előfordulása vesekövességben 30-40%, a lakosság körében a prevalencia 4-6%. A családvizsgálatok alapján autosomalis domináns öröklődés feltételezhető.

Leírtak a vesekövesség néhány ritkább, a fentiekől eltérő öröklődést mutató formáját, így az X kromoszómához kötött recesszív vesekövességet, a Dent féle betegséget valamint a familiáris hypophosphatemiát vesekövességgel. Néhány ritkább körkép részletesebb tárgyalása a dolgozat végén található.

**Normálértékek.** A normálérték gyermekekben a kortól függően változik. A kalciumürítés az egyes korcsoportokban normál eloszlást követ. Azt az értéket, mely az átlagértéket 2 standard deviációnál többel meghaladja, kórosnak tekintjük. A vizelettel ürített napi kalciummennyiség felső határa fiatal felnőttek és nagyobb gyermekek esetében 0,1 mmol/kg/die (=4 mg/kg/die). Csecsemőkben és kisgyermekben a 24 órás vizeletgyűjtés technikai gondot okoz, e korcsoportokban a vizelet kalcium/kreatinin hányadost használjuk az ürítés jellemzésére (Ca/kr). A kalciumürítés függ a táplálékbevitel időpontjától, ezért a reggeli első vizeletminta vizsgálata terjedt el. A normális felső határának 0,6 mmol/mmol (=0,2 mg/kg) tekinthető. Egyes szerzők egy éves kor alatt spontán vizeletből ennél lényegesen magasabb, 1,5-2 mmol/mmol-ig terjedő értékeket is normálisnak fogadnak el. Saját megfigyelésünk szerint, amennyiben a mintavétel 4-6 órával a szoptatás ill. étkezés után történik, a Ca/kr hányados normális felső határa nem haladja meg a 0,8 mmol/mmol-t.

**A hypercalciuria etiológiája, pathomechanismusa és differenciál-diagnózisa.** Idiopathiásnak nevezzük a hypercalciuriát (IHU), amennyiben a normocalcaemiás betegnél a hypercalciuriához vezető egyéb ismert okokat kizártuk. Az I. Táblázat tartalmazza a differenciáldiagnózisnál szóbaeső kórképeket.

## I. Táblázat

### A hypercalciuria differenciáldiagnózisa

Idiopathiás hypercalciuria

Alimentáris hypercalciuria

emelt kalciumbevitel

emelt sóbevitel (NaCl)

emelt fehérjebevitel

Renális tubuláris acidózis  
Hereditár X kromoszómához kötött vesekövesség  
X kromoszómához kötött hipophosphataemiás rachitis hipercalciuriával  
Bartter szindróma  
Hyper-prostaglandin E-Szindróma  
Hyperthyreozis  
Hyperparathyreoidizmus  
Sarcoidózis  
D vitamin intoxikáció  
Kortikoszteroid terápia  
Furosemid terápia  
Immobilizálás - csonttörés

A molekuláris biológiai kutatás a sejtszintű transzportmechanizmusok egyre újabb zavarait fedezi fel, aminek alapján hosszútávon várható, hogy az „idiopathiás” kifejezés túlhaladottá válik.

Az IHU-t hagyományosan abszorptív és renális alcsoportokra osztottuk. Kiindulópontnak renális formában priméren a vesén keresztüli fokozott Ca-vesztést, az abszorptív formában a bélből történő fokozott Ca felszívódást tekintettük. A feltételezett mechanizmus szerint tehát az abszorptív formára a parathormon szuppressziója és a szervezett fokozott kalcium-ellátottsága, a renális formára a (mérsékelten) emelkedett parathormon-szint és a csökkent ásványianyag tartalom lenne a jellemző. Az IHU kórcsoportról le kell választanunk az ún. alimentáris hipercalciuriát. A magas diétás kalciumbevitel, a túlzott konyhasófogyasztás ill. az étrend túlzott fehérjetartalma egyedül vagy kombinálva egyaránt fokozza a kalciumürítést. Gyakran nem is maga az étrend tartalmaz sok kalciumot, hanem a különböző szabadforgalmú gyógyhatású étrend-kiegészítők, mint például a kalcium pezsgőtabletták, kalciummal dúsított üdítőitalok, stb.

Mai felfogásunk szerint azonban a merev abszorptív és renális hipercalciuriára való elkülönítés már túlhaladott, a két forma inkább egy kontinuum két végpontját képviseli. Ezt a véleményt a következő megfigyelések támasztják alá: (a) mindkét formában kimutatható a kalcium fokozott felszívódása a béltraktusból; (b) mindkét formában *csökkent* a csontok ásványianyag tartalma; (c) a két csoportban mért parathormon értékek között nagyfokú átfedés figyelhető meg; (d) a vizsgálatok eredménye jelentősen függ az évszaktól valamint az étrend kalcium- só- és fehérjetartalmától; (e) az egyes formák előfordulási aránya vizsgálatsorozatonként lényegesen eltér; (f) az egyes formák adott betegnél idővel átmenhetnek egymásba ill. normalizálódhat a kalciumürítés.

**További pathophysiológiai adatok.** Az egyes családokban megfigyelt betegségelmozdítás és meghatározott öröklésmenet a figyelmet a celluláris transzportmechanizmusok esetleges zavarára terelte a figyelmet. Így leírták a kalcium ATP-áz ( $\text{Ca}^{++}$  ATP-áz) fokozott aktivitását, csökkent nátrium-kálium ATPase ( $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$  ATP-áz) és fokozott nátrium-kálium ( $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ) cseretranszport aktivitást vörösvérsejtmembránmodellben. Feltételezhető, hogy ezen ubikviter transporterek működési zavara a vese tubulus szintjén is megjelenik, erre közvetlen bizonyítékok azonban még nem állnak rendelkezésre.

A hipercalciuria egyes ritka, jól definiált, az IHU-tól klinikailag jól elkülöníthető formáiban sikerült specifikus mutációkat kimutatni. Így a CICN5 klorid-csatorna

működészavarát okozó, az Xp11.22 helyen létrejött mutációk felelősek az ún. X-recesszív nephrolithiasis formakörbe tartozó három, hasonló fenotípusú megbetegedésért (ld. „a hypercalciuria speciális formái” bekezdésben).

Leírták továbbá az disztális tubulusban a membrán luminális oldalán elhelyezkedő epithelialis kalcium-csatornát (ECaC), mely szorosan kapcsolódik egy D vitamin-regulált intracelluláris kalcium-transzporterhez (kalbindin). E csatorna működésében ill. szabályozásában bekövetkező változás is vezethet hypercalciuriához.

A hormonális dysreguláció lehetőségének további példája a kalcium érzékelő receptor (KÉR) felfedezése. Ez egy membránhoz kötött polipeptid receptor, melynek szignálja az extracelluláris Ca koncentráció. A parathyreoidea és a vese tubulussejtekben közvetíti a Ca koncentráció változásra bekövetkező választ. A KÉR funkció növekedést okozó mutációit is leírták, ebben az esetben a normális kalciumkoncentrációt hypercalcaemiás miliónek érzékeli az organizmus, az erre adott válasz egyik eleme a hypercalciuria.

Eddig a fenti transportereknek csak súlyos fenotípusos eltérésekkel járó mutációit ismerjük. Várható azonban, hogy a finomabb szabályozást érintő génpolimorfizmusok feltérképezésével az IHU eseteinek egy részére is magyarázatot kaphatunk.

**A D-vitamin hypothézis.** Az egyes, az IHU mechanizmusát kutató vizsgálatok közötti ellentmondások a következő megfigyelések szintézise révén hozhatók összhangba: (a) A D vitamin aktív metabolitjának (calcitriol) bevitele egészséges felnőttekben vizsgálva fokozott kalciumfelszívódáshoz és tartós, 12 óra éhezés után is kimutatható hypercalciuriához vezet. Ez utóbbi a csontokból történő kalciummobilizálás következménye. (b) A szérum calcitriol szintje nem kell emelkedett legyen, ha az érintett szövetek (bél, csont, vese) calcitriol érzékenysége fokozott. (c) Állatkísérletes megfigyelések ezt a hipotézist támasztják alá, amennyiben genetikailag hypercalciuriás patkányokon a bélben és a csontban emelkedett D vitamin receptor (DVR) sűrűséget sikerült kimutatni. Fentiek alapján ma feltételezzük, hogy az IHU oka a bél és a csont fokozott calcitriol érzékenysége, aminek hátterében a lokálisan magasabb DVR tartalom áll. A fokozott DVR expresszió pontos mechanizmusa még nem ismert. A DVR mRNS szintben nem sikerült a DVR-al párhuzamos emelkedést kimutatni, ami poszttranszkripciós mechanizmusra utal.

**Az IHU kivizsgálása.** A normocalcaemiás hypercalciuria kivizsgálásakor először a túlzott alimentáris kalciumbevétel ill. sóterhelés lehetőségét kell kizárnunk. Amennyiben a kalciumürítés 3-4 hetes, normális kalciumbevétel mellett (kb. 800-1000 mg/1,73 m<sup>2</sup> testfelületre számítva) rendeződik, alimentáris hypercalciuria diagnózisát állíthatjuk fel. Amennyiben a kalciumürítés továbbra is emelkedett marad diétás nátrium-megszorítást (2-3 g nátriumtartalommal) alkalmazva elemezhetjük a sóbevétel szerepét az adott hypercalciuriára. Ha ekkor a kalciumürítés rendeződik, nátrium indukálta hypercalciuriával állunk szemben. Az eredmények értékeléséhez természetesen hozzá tartozik a beteg korábbi diétás szokásainak részletes elemzése is. Az intestinális hyperabsorptió szerepének becslésére diétás kalcium-megszorítást követően (kb. 4-500 mg/1.73 m<sup>2</sup> testfelület) mérjük a vizeletben ürített kalcium mennyiségét. Itt is hangsúlyozni kell, hogy e *diagnosztikus* kalcium-megszorítás semmiképpen sem ajánlható a betegek tartós kezelésére még akkor sem, ha a kalciumürítés rendeződése elérhető vele számolni kell a csontok ásványanyag tartalmának csökkenésével.

**További laboratóriumi diagnosztika** A kalciumürítés felmérése mellett a vérből a teljes és ionizált kalciumtartalmat és az intakt parathormon szintet (iPTH) kell meghatároznunk. Az esetleges renális tubuláris acidózis kizárására vér és vizelet pH és bikarbonátszint mérés szükséges.

Vesekövességben a vizeletben történő oxalát-, cisztin- és húgysavürítést is meg kell mérnünk.

A monosymptómás (izolált) haematuria diagnózisa feltételezi, hogy a vérvizeléshez vezető minden kimutatható glomeruláris és urológiai okot kizártunk. Fontos e betegek rendszeres gondozása, a fehérjeürítés, a vérnyomás, a vesefunkció és a vesemorfológia időszakos kontrollja, az audiometriai vizsgálat, mivel sokszor csak a longitudinális megfigyelés során alakul ki olyan kísérő tünet, mely alapján az alapbetegség diagnosztizálható ill. egy progresszív megbetegedés kiszűrhető.

A képalkotó eljárások között a vesekövesség és nephrocalcinosis diagnosztikája szuverén módszere az ultrahangvizsgálat. A nephrocalcinosis vonatkozásában érzékenysége a natív hasi felvétel érzékenységét messze meghaladja.

A csontdenzitás meghatározásának szerepe és jelentősége a gyermekkori hypercalciuriában még nem kristályosodott ki. Ez részben a technikai korlátokon is múlik. Itt csak felsorolhatjuk a kortól, testmagasságtól, csontkortól és részben földrajzi helytől függő, korszpecifikus normálértékek problematikáját, az egyes módszerek gyermekkori alkalmazhatóságából és az ebből fakadó értékelési bizonytalanságból adódó nehézségeket. A kérdés jelentőségére utal azonban a felnőttkori vesekövességben észlelt fokozott osteoporózis és csonttörési ráta.

**Kezelés.** A terápia célja a fokozott kalciumürítés következményeinek megelőzése ill. felszámolása: (a) a vesekövesség kialakulásának ill. recidívájának megelőzése (b) a csontokra kiható negatív hatások kivédése.

A folyadékbevitel fokozása a vizelet hígulása mellett az esetleg jelenlevő mikrokristályok kimosásával is csökkenti a köképződés veszélyét. Ugyanakkor fontos a folyadékforgalom megfelelő, folyamatos időbeli eloszlása. Különös figyelmet érdemelnek a dehidráció speciális formái, úgymint a láz, nyári kánikulával és sportolással kapcsolatos izzadás.

Diétás kalcium-megszorítás nem ajánlható az IHU kezelésére. A kalciumbevitel étrendi csökkentése részben másodlagos hyperoxaluriához vezet (fokozódik az oxalát intestinális felszívódása), ami a kalciumoxalát aktivitási szorzatának, ezzel pedig a vizelet telítettségének növekedéséhez vezet. Másrészt negatív kalciumegyensúly kialakulásához vezethet, károsan befolyásolva a csontok ásványanyag háztartását. Diétás tanácsként elsősorban az esetleges túlzott kalciumbevitel szabályozása és elsősorban a konyhasó fogyasztás megszorítása javasolható. Így pl. kerülendő Ca pezsgőtabletták údítóként való fogyasztása naponta akár több alkalommal, a sós „ropogtatnivalók” (ropi, chips, popcorn), füstöltárúk stb., valamint a vitamin-, só-, és fehérjekészítmények ellenőrizetlen fogyasztása.

A fokozott folyadékbevitel és sómegszorítás után következő terápiás lépés a kálium és/vagy magnéziumcitrát adása. Előbbinek kimutatott hypocalciuriás hatása is van, a magnézium és a citrát pedig a kalciumoxalát oldhatóságát fokozzák.

A kalciumürítés gyógyszeres kezelése thiazid diuretikumokkal történhet. Adagja 0,5-1 mg/kg/nap. A kalciumürítés jelentős csökkentése mellett csökkenti ill. megszüntetheti az IHU-t kísérő haematuriát, valamint pozitívan hat a csontosodásra is. A



renális káliumvesztés miatt fontos az egyidejű káliumpótlás, lehetőleg káliumcitrát formájában, mivel az önmagában is csökkentheti a káliumürítést. Saját gyakorlatunkban azoknak a betegeknek adunk thiazidot, akiknek az IHU miatt már kialakult vesekövességük, ill. az IHU mellett visszatérően izolált haematuriás epizódjaik vannak. A káliumürítés normalizálódása után a dózist megpróbáljuk felére, negyedére redukálni, ami esetenként elég az elért hypocalciuriás hatás fenntartására. Az állapot tartós rendeződése után a gyógyszert elhagyjuk. IHU-val összefüggő recidív kövesség, makroszkópos haematuriás attackok esetén a gyógyszer huzamos – néhány esetben akár évekig tartó – adásától sem láttunk számottevő mellékhatásokat. Leírták és magunk is megfigyeltük viszont a csontok ásványanyag tartalmának javulását (növekedését).

#### **A hypercalciuria speciális formái.**

Renális tubuláris acidózis (RTA). Az I. (distalis) típusú RTA-ban az acidózis fokozott kalcium- és foszfátürítéshez vezet a vizeletben. Ugyanakkor az acidózis következtében a citrátürítés alacsony. E konstelláció kalciumfoszfát, valamint kalciumoxalát kicsapódásával vesekövességhez és/vagy nephrocalcinosiszhoz. Alkáli terápia a nephrocalcinosis kialakulását megelőzheti, ill. a veseműködést stabilizálhatja. Az egyidejű hipokalaemia miatt előnyös a káliumbikarbonát használata, mivel a nátriumbikarbonát – a nátriumkomponens miatt – fokozhatja a kalciumvesztést.

Dent féle betegség; örökletes X kromoszómához kötött vesekövesség; X kromoszómához kötött hypophosphatemia hypercalciuriával. Ezekben a speciális, egymást részben átfedő, nephrocalcinosiszhoz ill. vesekövességhez vezető kórképekben az X kromoszóma Xp11.22 locusán elhelyezkedő mutációkat írtak le, melyek a CICN5 klorid csatorna kóros funkcióját okozzák. A Dent féle betegségre alacsony molsúlyú proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, vesekövesség, rachitis és progresszív veseelégtelenség kialakulása jellemző. Az X-hez kötött hypophosphatemiában a csonteltérések állnak a klinikai kép középpontjában, a veseelégtelenség hiányzik, vagy enyhébb. Az X-hez kötött, recesszív vesekövességben nincs csontelváltozás és a veseműködés stabil. Eddig nem sikerült összefüggést kimutatni az egyes mutációk és a csatlakozó fenotípus között.

Bartter szindróma. A Henle kacs vastag felszálló szárán található furosemid szenzitív Na-K-2Cl kotranszporter (NKCC2) mutációja súlyos, hipokalaemiával járó hipochloraeiás metabolikus alkalózishoz vezet, melyet emelkedett renin szint, hyperaldosteronizmus, valamint emelkedett prosztaglandin-E ürítés ugyanakkor normális vérnyomás jellemez. A kalcium visszaszívás mintegy 20 %-a ehhez a nefronszegmenshez kötődik. A nátriumtranszport zavara – az újszülöttkori furosemid kezeléshez hasonlóan – hypercalciuriához ill. nephrocalcinosiszhoz vezet.

Leírtak további transzportrendszereket érintő mutációkat, melyek a fentihez hasonló fenotípushoz vezetnek. Így a ROMK1 kálium-csatorna mutációját a súlyos, már születéskor manifest Bartter szindróma eseteiben mutatták ki. Itt az NKCC2 csatorna működéséhez szükséges párhuzamos kálium-exkréció zavart („recycling”), ami fenotípusát tekintve az NKCC2 mutációjától nem megkülönböztethető kórformához vezet. Ezzel szemben az ún. Gitelman szindrómában a thiazid szenzitív Na-Cl kotranszporter (NCCT) érintett. Ennek megfelelően – a thiazid hatásához hasonlóan – csökkent a káliumürítés és magnéziumvesztés áll az előtérben.

Várható, hogy a molekuláris genetika fejlődésével az egyes, örökletes, hipokalaemiával járó hypochloraeiás metabolikus alkalózist okozó kórképek kóreredete

– a genetikai mutációtól a kóros fehérje produktumig - tisztázódik. Ezáltal a mostani, klinikai képekre alapozott rendszerezést a genetikai alapú beosztás válthatja fel.

Prostaglandin E hatás. Exogén prostaglandin-E infúziója újszülöttekben hypercalciuriához vezet és furosemiddel kombinálva fokozza a nephrocalcinosis veszélyt.

Hyperthyreózis. A hyperthyreózishoz gyakran társul enyhe hypercalciuria, ugyanakkor a bélből történő kalciumfelszívódás inkább csökkent. A kalcium mobilizálás a csontátépülés közvetlen hormonális stimulálásának tudható be. Az oki kezelés mellett a tüneti kezelés béta-blokkolóval biztosítható.

Sarcoidózis és egyéb granulomatózus megbetegedések. A granulomatózus szövetekben a vesétől független, szabályozatlan calcitriol szintézis mehet végbe, ami hypercalciuriához, súlyos esetben hypercalcaemiához vezethet. Ebbe a körbe a sarcoidózison kívül a tbc, lepra, generalizált candidiázis, a Hodgkin kór egyes formái tartoznak. A sarcoidozisos esetek mintegy 20%-hoz társul hypercalciuria, manifeszt hypercalcaemia lényegesen ritkább. Lefírtak súlyos hypercalcaemiás epizódokat pleurális effúzióval járó TBC kezelése kapcsán. A hypercalciuria terápiájára glukokortikoidokat, chloroquin-t ketokonazolt ajánlanak, melyek a calcitriol szintézist gátolják.

Juvenilis rheumatoid arthritis (JRA). JRA-ban, a betegség aktív szakában fordul elő hypercalciuria valamint esetenként társuló postglomeruláris haematuria. Elsősorban az érintett ízületek környékén észlelhető csontresorptió és osteopaenia. Sikeres kezelés esetén a kalciumműrtés normalizálódik.

Furosemid kezelés. A furosemid a Henle kacs vastag, felszálló szárában levő, furosemid szenzitív Na-K-2Cl kotransporter (NKCC2) gátlásán keresztül fejti ki hatását. A Bartter szindrómához hasonló mechanizmussal hypercalciuria alakulhat ki, ami elsősorban koraszülöttekben és kiscsecsemőkben vezethet nephrocalcinosisához. A meszesedés – amennyiben a noxa behatása megszűnik - reverzibilis lehet. Egyes esetekben azonban e tubuláris sőt a glomeruláris működés csökkenését és fokozatosan progrediáló vesefunkció romlást is megfigyelhetünk.

Glukokortikoidok. Tartós szteroidkezelés fokozott kalciumműrtéshez és osteoporosishoz vezethet. A mellékhatások csökkentésére régóta ajánlott az alternáló, másnaponta, reggel egy adagban alkalmazott szteroid. Újabb készítmény a deflazokort (DFZ), amelyik a hagyományos szteroidokhoz hasonló immunmoduláns szereppel rendelkezik, ugyanakkor a prednizolonnál és a dexamethazonnál lényegesen kisebb a csontanyagcserére kifejtett hatása. A kalciumvesztés további csökkentésére javasolható a-tiazid kezelés ill. nagyobb gyermekekben az osteoblast működés serkentése nátrium-fluoriddal.

Immobilizáció, csonttörések. A gyors csontátépüléssel bíró betegekben – így a gyermekekben vagy pl. Paget kórban – az immobilizáció hypercalciuriához ill. hypercalcaemiához vezethet. A hypercalciuria csökkentésére irányuló terápiás kísérlet thiaziddal manifeszt hypercalcaemia veszélyét rejti magában. Felnőttekben bifoszfonátok adása bizonyult hatásosnak, gyermekekkel kapcsolatban nincsenek kontrollált terápiás tapasztalatok.

### Köszönetnyilvánítás

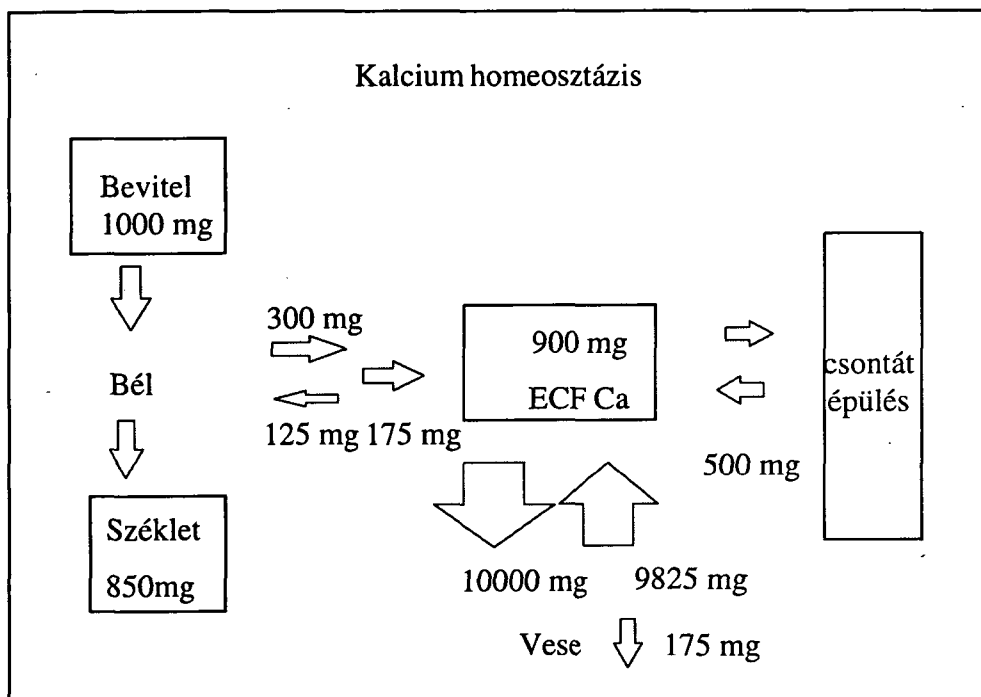
A munka egyes részeinek alapját képező vizsgálatok az OTKA (T 022829), az ETT (511/96), az FKFP (1136/97) valamint a SOTE 1997 évi kutatási pályázata támogatásával készültek.

## IRODALOM

1. Barrat TM, Duffy PG: Nephrocalcinosis and urolithiasis. In: Barrat MT, Avner E, Harmon E. (Ed) Pediatric Nephrology Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, (1999) Pp: 933-945
2. Horváth Cs.: A hypercalciuria jelentősége a kalcium-anyagcsere betegségeiben. Akadémiai kiadó, Budapest, 1996
3. Langman CB: Disorders of phosphorus, calcium and vitamin D. In: Barrat MT, Avner E, Harmon E. (Ed) Pediatric Nephrology Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999, Pp: 529-544
4. Reusz Gy.: Az idiopathiás hypercalciuria gyermekkorban. Orv. Hetil. 1998. 139: 2957-2962
5. Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T: Urinary calcium and oxalate excretion in children. Pediatr Nephrol 1995, 9: 39-44
6. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltényi M: Hydrochlorothiazid treatment of children with hypercalciuria: effects and side effects. Pediatr Nephrol 1993, 7:699-702

# A D vitamin, a parathormon, a kalcium és a foszfát, valamint egyéb faktork szerepe a kalciumhomeosztázis és csontanyagcsere szabályozásában

Dr. Szabó András  
STE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

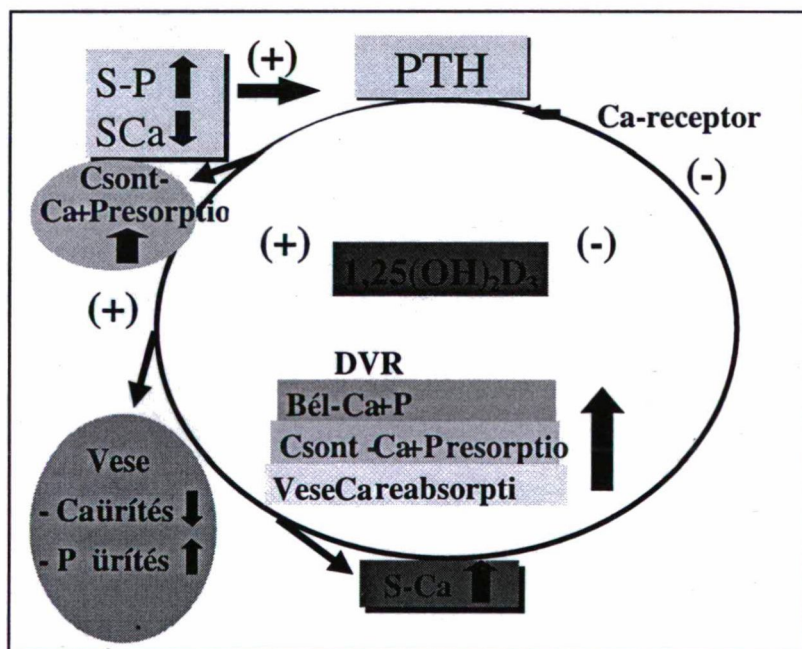
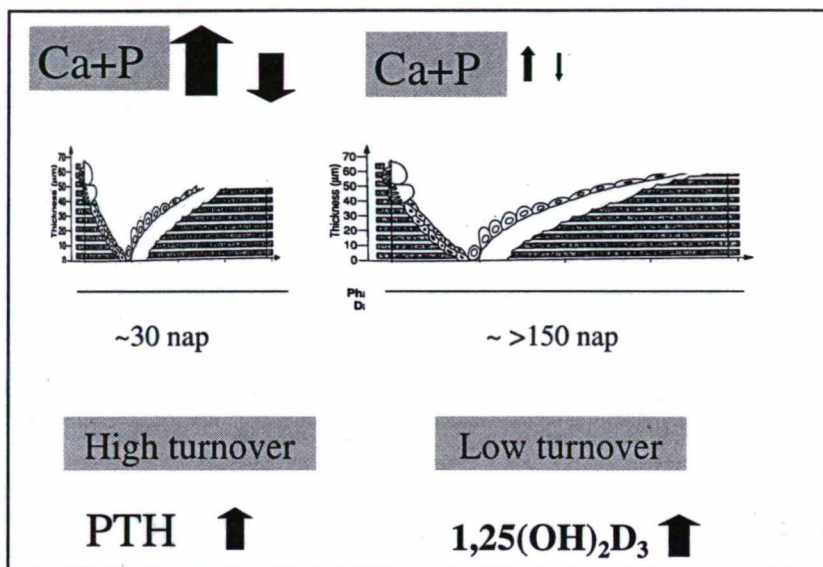


A kalcium háztartás szabályozásának célja az extracelluláris tér kalcium koncentrációjának megőrzése, mely szűk határok között mozoghat csak. Amennyiben a pufferként működő csontrendszerben a csont felépülés és a lebomlás egyensúlyban van a vizelettel ürülő kalcium mennyisége a kalcium felszívódás mértékétől függ. A fokozott kalcium felszívódás következmény hypercalciuria lesz, ha csontátépülés lassú és nem képes nagyobb mennyiségű kalcium felvételére. De hypercalciuriát okoz az is, ha felfokozott csontátépülés mellett a csontrezorpció ill. a csontból felszabaduló kalcium mennyisége meghaladja a csontfelépülés során megkötött kalcium mennyiségét.

A csontátépülés mértéke a csont lebontás végző osteoclastok és a csontfelépítést végző osteoblastok aktivitásától függ. Abban a csontban ahol a fenti sejtek nagyszámban találhatók az átépülés felfokozott ütemben zajlik (high bone turnover), a lebontás és a felépülés ideje jelentősen lerövidül. A csontátépülés felgyorsulása azzal jár, hogy a csontok kalcium felvétele és leadása is jelentősen fokozódik. A sejtiszegény

csontszövetben az átépülés jelentősen lelassul (low bone turnover) és ilyenkor a csont csak minimális mennyiségű kalcium felvételére vagy leadására képes. A csontátépülést a parathormon fokozza, míg a calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) a PTH szint csökkentése révén lassítja.

#### A csontátépülés üteme

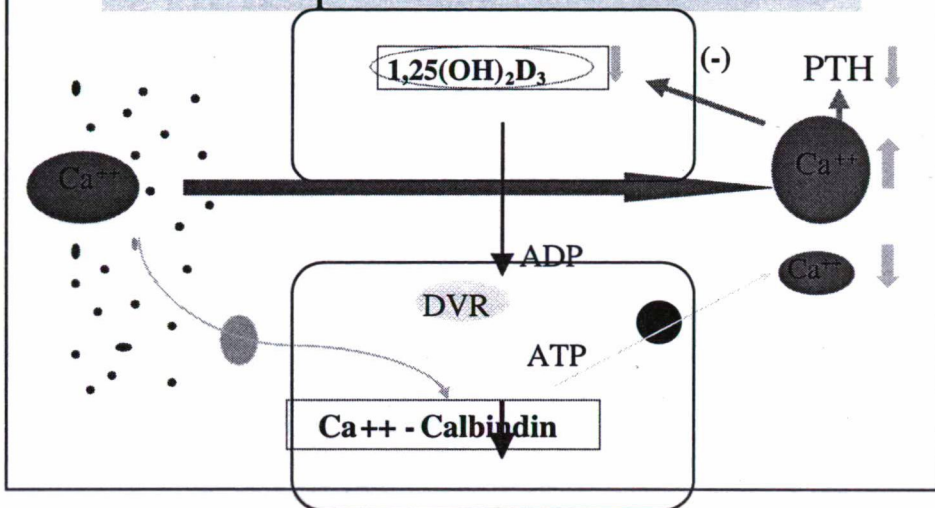


A csontátépülést és a csont kalcium tartalmát a Parathormon és a Calcitriol által alkotott endokrin kör szabályozza. Mindkét hormon a kalcium szintet emelő hatását úgy fejt ki, hogy fokozza a csontból a kalcium felszabadulását, a veséből a kalcium visszaszívását. A calcitriol hatása azonban döntően a bélben érvényesül, ahol jelentősen fokozza a kalcium aktív felszívódását.

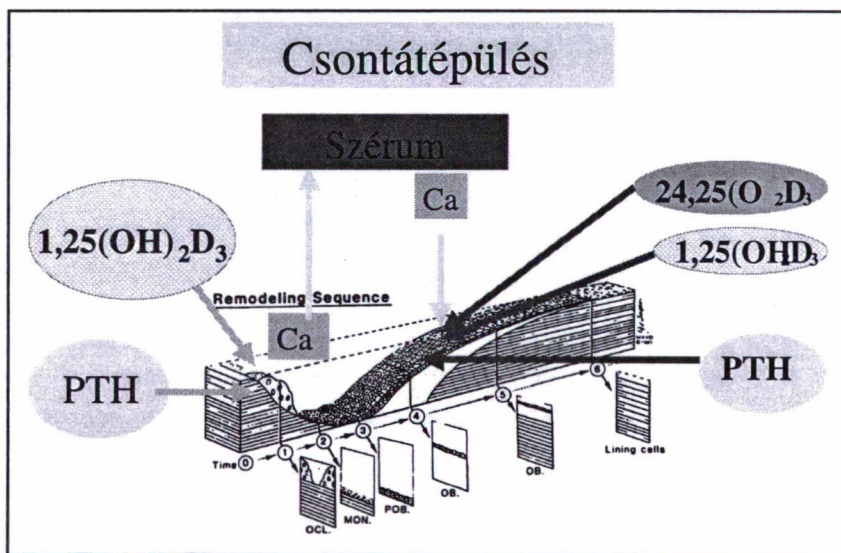
A bélben lévő kalcium mintegy 30%-a passzív módon szívódik fel a bélben a bélhámsejtek közötti résen keresztül. Ha a passzív módon a véráramba jutó kalcium elegendő a szérum szint biztosítására akkor a PTH szintézis alacsony marad, ezáltal a calcitriol szintézis is mérsékelt lesz és a bélsejtekben lévő aktív kalcium transzport működése szintén alacsony szinten zajlik. A kalcium aktív transzportját a kalcium kötő fehérje (calbindin) végzi, melynek aktivitása a calcitriol szinttől függ.

Ha csökken a bélből passzív módon felszívódó kalcium mennyisége és ezáltal csökken a szérum kalcium koncentrációja, akkor fokozódik a parathormon szintézis, mely stimulálja a calcitriol szintézisét. A calcitriol emeli az intracelluláris calbindin szintet és ezáltal fokozza az aktív kalcium transzportot a bélnyálkahártya sejteken keresztül. A calcitriol a hatását a D vitamin Receptoron (DVR) keresztül fejt ki. A DVR sejten belüli expresszióját maga a calcitriol fokozza, de genetikailag determináltan is magas lehet. Ez utóbbi esetben ha a DVR szintje a sejten belül állandóan magas, akkor az aktív kalcium transzport a D vitamin szinttől függetlenül folyamatosan magas szinten áll, és a bél kalcium tartalmának emelkedése esetén fokozott passzív kalcium transzporttal együtt jelentős mértékű kalcium felszívódást eredményez. A nagymennyiségű kalcium beáramlás következménye a vese kalcium ürítésének fokozódása, hypercalciuria lesz.

## Ca transzport a belfalon keresztül



## Csontátépülés





## A Ca és P homeosztázist szabályozó hormonok

### Polipeptid hormonok

Parathormon

Calcitonin

Növekedési hormon

### Steroid hormonok

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

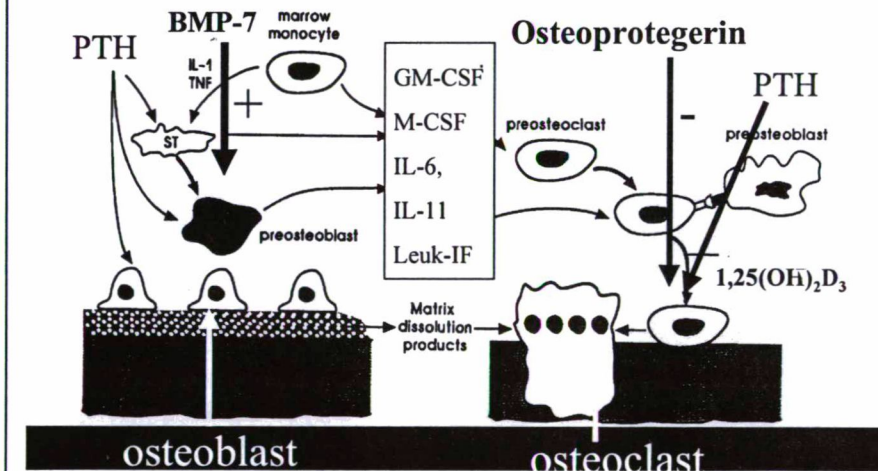
Glucocorticoidok

Nemi hormonok

### Thyroid hormon

A kalcium reguláló hormonok (parathormon és a calcitriol) a bél mellett a csontműködés szabályozásában is közösen vesznek részt. A csontműködés szabályozása azonban egy komplex folyamat, melynek egyik része a csontból történő kalcium felszabadulás stimulálása, melyben mindkét hormon szerepet játszik az osteoclast aktivitás stimulálásán keresztül. Ezzel egyidőben azonban szintén e két hormon szabályozza a csont felépülését is azért, hogy fokozzák a csontvelő őssejtjeiből az osteoblast sejtek képződését. A csontfelépítés szabályozásában az utóbbi időben leírták, hogy az eddig inaktív D vitamin metabolitnak vélt 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> is jelentős szerepe van. A kalcium reguláló hormonok csontműködést szabályozó hatásának a végeredményeképpen a csont növekszik vagy csökken. A két hormon mellett számos további hormonnak van döntő szerepe abban, hogy a csont milyen irányban alakul. A hormonokon kívül a csontsejtek kialakulását egy sor cytokin és növekedési faktor is befolyásolja. (GM-CSF= Granulocytia colonia stimuláló faktor, M-CSF= Monocytia colonia stimuláló faktor, IL-6-11= Interleukin, Leuk IF= Leukémia gátló faktor)

## Osteoblast és osteoclast aktivitás szabályozása





Bár a parathormon és a Calcitriol a csontfelépülés stimulálásában is részt vesz, emelkedett szintjük következtében az osteoclast aktivitás kerül túlsúlyba. Ezt ellensúlyozza az a két fehérje melynek felfedezése az elmúlt évben történt. A BMP ( Bone morfogenic Protein) az osteoblast aktivitását stimulálja, míg az osteoprotegerinnek elnevezett fehérje gátolja az osteoclast aktivitást. Így mindkét hatás eredője a csontfelépülés fokozódása lesz, ellensúlyozva a calcitriol és a PTH hatását. Az új fehérjék megismerésének még csak a kezdetén tartunk, de máris számos jelentősnek mondható ismerettel rendelkezünk róluk. Ezek közül talán a legérdekesebb az, hogy mindkét fehérje a vesében szintetizálódik, ezért jogosan merült fel annak a lehetősége, hogy a renalis osteodystrophia kialakulásában nem csak a fokozott PTH szint játszik szerepet, hanem e két hormonnak a vesekárosodás miatt kialakuló hiánya is.

# A kalciumanyagcsere zavar prevenciója a gyermekgyógyászatban

## A Preventív D vitamin kezelés

A D vitamin a bőrben keletkezik a napsütés hatására, de megfelelő táplálékbevitellel is biztosítható a szervezet számára szükséges vitamin mennyiség. A D vitamin (cholecalciferol) a májban történő hydroxyláció révén 25(OH) vitamin D-vé (calcidiol) alakul, mely a vesében tovább hydroxylálódik 1,25(OH)<sub>2</sub> D- má (calcitriol). Ez utóbbi a D vitamin aktív metabolitja, mely a kalcium anyagcsere szabályozásán túl az egyik legfontosabb génregulátor. A calcitriol a D vitamin receptorhoz kötődve bejut a sejtmagba és kapcsolódik a gének egész sorozatához beindítva a megfelelő mRNS szintézist<sup>i</sup>. A calcitriolnak már egy évtizede jól ismert a reguláló szerepe az immunrendszerben és az endokrin működés szabályozásában<sup>ii</sup>. A csontműködés mellett szabályozza a bőr keratinocytáinak proliferációját is, sőt a tumorgenezisben is igazolt a szerepe. Ez a kiterjedt hatásspektrum indokolja, azt hogy különös figyelmet fordítsunk a szervezet számára szükséges D vitamin ellátottság biztosítására. De ugyan ilyen fontos az is, hogy tisztában legyünk a túladagolás veszélyeivel.

A D vitamin aktív metabolitjának a calcitriolnak a szintézise egy nagyon jól szabályozott folyamat, így a szervezet bizonyos határok között biztosítani tudja a működéshez szükséges calcitriol szintet. Ez a szabályozás védettséget is biztosít a túlzott bevitel esetére. Az átlagos napi D vitamin szükségletet 400 U, melynek táplálékkal történő biztosítása az egy éves kor alatt nem mindig megoldható. Ha a csecsemők napoztatása a téli időszakban szintén elmarad, akkor könnyen kialakulhatnak a D vitamin hiány tünetei. Ma már az egyébként egészséges csecsemőknél ritkán alakulnak ki a rachitis klasszikus klinikai tünetei, de az úgynevezett kémiai rachitist, vagyis a rachitisre jellemző laboratóriumi eltéréseket gyakran megfigyelhetjük (csökkent kalcium (Ca) és foszfát (P) szint, emelkedett alkalikus foszfatáz (ALP) és a parathormon (PTH) szint)<sup>iii</sup>. A D vitamin profilaktikus adásának több évtizedes hagyománya van Magyarországon. Az ötvenes években a szocialista egészségügy egyik fontos vívmányának tartották a csecsemők és gyermekek teljes körű profilaktikus D vitamin ellátását. A D vitamin adását sokan nem csak megelőzés céljából, hanem a növekedés serkentésére vagy étvágyjavítás céljára is előszeretettel alkalmazták. Nem volt ritka az olyan gyermek aki, a körzeti orvosától és a felkeresett magán orvosától is megkapta a D vitamin kezelést. Mivel akkoriban még forgalomban volt több tíz ill. százezres dózisú injekciós készítmény, ezek ismételt adása esetén a nephrocalcinosis kialakulása biztos volt. Az ultrahang bevezetése előtti időben a nephrocalcinosis ritkán került felismerése és ezért nem is számoltak vele. A krónikus pyelonephritis miatt veseelégtelenné váló fiatalok magas száma azonban valószínűsíti, hogy a háttérben sokszor nephrocalcinosis is lehetett a kiváltó okok. A hetvenes évek végétől a D vitamin profilaxist sikerült optimális mederbe terelni. Az azóta érvényes módszertani levél szerint, csak az egy év alatti csecsemők kapnak napi 400 U-nak megfelelő per os D vitamin készítményt, ill a téli időszakban kapnak még a gyermekek hasonló adagban D vitamint 2-3 éves korig. Ez a gyakorlat a korábbihoz képest mindenképpen üdvözlendő. A D hypervitaminosis kialakulása ritásnak számít ma már és mint korábban említettem rachitist is ritkán látunk ma már. A mindenki számára kötelezően előírt egységes D vitamin adással szembeni ellenérzés azonban nem teljesen megalapozatlan. Egyfelől a magyar lakosság körében a

hypercalciuria gyakorisága sokkal nagyobb, mint például Németországban, ahol korábban nem volt ilyen kiterjedt D vitamin prevenció, másfelől pedig D vitamin profilaxis ellenére egy-egy gyermeknél mégis látjuk a rachitises tüneteket. Az általánosan és automatikusan alkalmazott D vitamin adással szembeni kritika célja nem a módszertani levél újraírása, hanem inkább figyelem felhívás arra, hogy az aki az általa gondozott csecsemőnek gyógyszert ad, az legalább ellenőrizze le a gyógyszer hatását és győződjön meg arról, hogy az alkalmazott adag sok vagy esetleg kevés<sup>iv</sup>.

A D vitamin automatikus vagy „kötelező” adása előtt mindenképpen tisztázandó, hogy milyen a csecsemő D vitamin ellátottsága. Míg számos tápszer tartalmaz D vitamint, addig a tehéntej D vitamin tartalma elégtelen a csecsemő számára<sup>v</sup>. Mivel a napozás hatására a gyermekek bőrében a D vitamin keletkezés fokozott, ezért a sokat napoztatott csecsemő nem szorul D vitamin pótlásra egy éves kor alatt sem. A szopó csecsemők esetén is különböző lehet a D vitamin ellátottság attól függően, hogy az anya szed-e D vitamint és/vagy napozik-e. Normális anyai D vitamin ellátottság esetén az anyatejjel is biztosítható a csecsemő számára a szükséges D vitamin.

Vannak olyan rizikó csoportok is, ahol az a kérdés, hogy elégséges-e a szokásos adagban adott D vitamin. Ilyen csoportba tartozik a koraszülöttek egy része, a különböző felszívódási zavarokkal küzdő csecsemő, a májfunkció zavar és a vesebetegség miatt kezelt csecsemő is. Az antiepileptikum adása, a szteroid és a Furosemid kezelés is megzavarja a kalcium anyagcserét, ezért ilyen esetben is szükséges az egyéni mérlegelés és az ellenőrzött D vitamin adagolás folytatása. Ezekben az esetekben a D vitamin kezelés korhatárát sem lehet kategorikusan meghatározni, bár ekkor már felmerül, hogy D vitamin profilaxisról vagy terápiáról beszélünk-e.

D vitamin profilaxisról vagy szubsztitúcióról beszélve elsősorban a csecsemő és kisded korra szoktunk gondolni. Érdekes azonban néhány gondolat erejéig a nagyobb gyerekekkel és a felnőttekkel is foglalkozni. A tejmentes diétán vagy a Coca Colán felnővekvő gyermekek egyre nagyobb számánál észlelhető a korukhoz képest alacsony csontdenzitás, mely az elégtelen kalcium bevitel és felszívódás következménye. A táplálkozási hiányosságok és a nem megfelelő életmód elégtelen D vitamin ellátottsághoz is vezethet. Terhes anyáknál végzett vizsgálatok meglepően magas arányban igazoltak D vitamin hiányt, melynek kezelés nélkül elkerülhetetlen következménye az újszülött elégtelen csontmineralizációja is<sup>vi</sup>.

### **D vitamin kezelést igénylő egyéb kórképek**

A D vitamin és aktív metabolitja adásának indikációs területe kibővült az utóbbi évtizedben. Vizsgálatok bizonyították, hogy coeliákias gyermekeknel a megfelelő diéta ellenére csökken a csontok kalcium tartalma, ami a diétát kísérő csökkent kalcium felszívódásra vezethető vissza. Ezeknek a betegeknek D vitamin adással valószínűleg javítani lehet a kalcium egyensúlyán és ennek révén a csont denzitásukon.

D vitamin malabsorptio alakul ki számos bél és gastrointestinális betegségben is, és ennek következtében a kezdeti rachitisnek megfelelően a parathormon mérsékelt emelkedése is megfigyelhető. A betegség tartós fennállása szekunder osteoporosishoz vezet. Ezeknél a betegeknél a szokásos szubsztitúciós terápia nem elegendő, a felszívódás elégtelensége miatt egyénileg mérlegelendő módon magasabb D vitamin adag adására van szükség.

Veseelégtelenség kezdeti szakaszában csökken a vese calcitriol szintézis kapacitása, mely a fokozódó parathormon szint segítségével azonban még sokáig kompenzált marad<sup>vii</sup>. A kialakuló renalis hyperparathyreosis és osteodystrophia kezelése sok tapasztalatot és a legújabb kutatási eredmények ismeretét igénylő feladatok a nephrologusoknak. A kezelés a D vitamin aktív metabolitjával a calcitriollal történik, mivel a 25(OH) vitamin D további hydroxylációja a vese betegsége miatt elégtelen. A szervezetben azonban extrarenális calcitriol szintézis is zajlik. A folyamat döntően a csontsejtekben, a makrofágokban zajlik és a calcitriol paracrin funkciójának ellátását biztosítja. Az extrarenális calcitriol szintézis mértéke elsősorban a rendelkezésre álló 25(OH) vitamin D szinttől függ. Ismerve azoknak a vizsgálatoknak az eredményét melyek a vesebetegek mintegy harmadánál alacsony 25(OH) vitamin D szintet igazolt fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a vesebetegeknél a calcitriol kezelés mellett D vitamin szubsztitúció is indokolt lehet.

A felnőtt és öregkor egyik, ma már népbetegségnek számító problémája az osteoporosis. Sajnos azonban már a kamaszkorú gyermekeknél is gyakran észlelhető a csonttrikulás, melyet a csontok fokozott törékenysége kísér. Ma már nyilvánvaló, hogy a csontállomány végleges kalcium tartalmának kialakulása már a fiatal korban eldőli<sup>viii</sup>, ezért már ekkor el kell kezdeni a prevenciót a késői problémák megelőzése céljából.

### **D vitamin hiány vizsgálata**

A D vitamin ellátottság ellenőrzésének legbiztosabb módja a 25(OH)-vitamin D szint meghatározása. A 25(OH) vitamin D szint normál értékei széles határok között változtak korábban, amikor az egészségesnek tartott emberek szérumszintjei alapján határozták meg a normál érték alsó és felső határát. Az is régóta ismert, hogy a szérumszint változása szezonális, nyáron jóval magasabb, mint télen. Az utóbbi évek vizsgálataiban azonban arra utalnak, hogy a korábban egészségesnek tartott emberek egy része D vitamin hiányos volt, hiszen D vitamin adással szignifikánsan emelhető volt a bélben a kalcium abszorpció. Ha csak azoknak az embereknek a 25(OH) vitamin D szintjét tekintjük normálisnak, akiknél D vitamin adással már nem lehet a kalcium felszívódást fokozni, akkor a 25(OH) vitamin D normális szintjét a korábbinál lényegesen magasabban kell megállapítani.

A D vitamin ellátottság ellenőrzésére azonban a 25(OH) vitamin D szint meghatározás költséges és nem minden esetben szükséges módszer. Az egészséges veséjű gyermek negatív kalcium egyensúly esetén, mint például D vitamin hiányban, visszatartja a vizelettel ürülő kalciumot, míg túlzott D vitamin hatás esetén a kalcium ürítés jelentősen megnő. A vizelet kalcium ürítés meghatározása nem okoz gondot a legkisebb laboratóriumok számára sem, ezért ez a módszer javasolt, ha felmerül a D vitamin ellátottság ellenőrzésének szükségessége. A porciós vizelet Ca/kreatinin hányadosának kiszámítása is elégséges a tájékozódás érdekében. A Ca/kreatinin hányados értéke korfüggő. A normál érték gyermekkorban 0,6, a csecsemő korban ezek az értékek magasabbak.

A szérumszint vizsgálatot sokan részesítik előnyben a vizelet vizsgálattal szemben, mert az általános gyakorlat szerint könnyebb a vérvétel elvégzése az orvos és a szülő számára is, mint a csecsemőknél látszólag körülményes vizelet vétel. Túl azon, hogy a csecsemő számára a vérvétel egy indokolatlan trauma, a szérumszint eredmények értékelése számos csapdát rejt az orvos számára. Elégtelen D vitamin ellátottság esetén alacsonyabb

Ca és P szintet várunk, ugyan akkor azonban ezek szintjét a táplálkozás is jelentősen befolyásolja. Mivel a legtöbb csecsemőnél a vérvételt nem előzi meg éheztetés, ezért enyhe rachitis esetén is kaphatunk normális kalcium és foszfát szintet. Az ALP szint emelkedés körjelző rachitisben, azonban ezt egyéb faktorok is emelhetik. Leggyakrabban a gyorsult csontnövekedést kísérő fokozott osteoblast aktivitás vezet az ALP aktivitás fokozódásához. A 25(OH) vitamin D és az 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D szint meghatározása sem minden esetben megfelelő, mivel a D vitamin rezisztens rachitisekben ezek a hormon szintek nem csökkennek. A legjobb eredmény a parathormon meghatározástól várható<sup>ix</sup>. A D vitamin hiány vagy rezisztencia esetén már korán megemelkedik a PTH szint és nem függ a gyermek etetésétől, mint a kalcium és foszfát szint. A magas alkalikus foszfatáz szint észlelése esetén is megbízhatóan kizárja a rachitis lehetőségét a normális PTH szint. A rachitis korai szakaszában fokozott PTH szint mellett a calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D) szint még normális lehet, mivel ekkor még a vese kompenzálni tudja a D vitamin hiányt az fokozott PTH szint következtében fokozódó calcitriol szintézissel. Hyperphosphaturias rachitisben azonban a parathormon szint normális marad<sup>x</sup>.

### A D vitamin hiány kezelése

A rachitises beteg nagy adag D vitamin adás ellenére is csak lassan a csontátépülés ütemének megfelelően tud meggyógyulni, ezért nincs szükség a terápiát nagy adag vitamin beadásával kezdeni. A szokásos szubsztitúciós adag kicsit több mint kétszerese 1000 E napi adása elegendő. Fontos azonban a kezelés mellett a megfelelő kalciumbevitel biztosítása, főleg a D vitamin pótlás megkezdése előtt. Súlyos rachitisben a D vitamin adást megelőzően néhány napig fokozott kalcium pótlást kell biztosítani, akár infúziós formában is annak érdekében, hogy elkerüljük a kezelés hatására csökkenő PTH szint hypocalcaemiát okozó hatását „Hungry bone syndrome”. A D vitamin adás céljára olcsó D vitamin készítmények kaphatók csepp és tabletta formában. Bár a felszívódásban vannak különbségek, a rachitis megbízhatóan kezelhető bármelyik készítménnyel. Szintén jól alkalmazható a D vitamin azokban az esetekben amikor a pozitív kalcium egyensúly biztosítása a cél. D vitamin adásával egy relatíve hosszantartó hatással kell számolni, a beadott vitamin metabolizációja lassú, ezért túladagolás esetén a gyógyszer elhagyását követően a szérum és vizelet eltérések csak lassan normalizálódnak.

A tartós D vitamin kezelést igénylő betegségekben előtérbe került a D vitamin aktív metabolitjainak az alkalmazása. Előnye ezeknek a gyógyszereknek az, hogy sokkal gyorsabb a metabolizmusuk, így bár erősebb a hatásuk a mellékhatás kialakulása nem gyakori. Jelentős előny a D vitamin metabolitok alkalmazása esetén az a tény, hogy a szervezetnek nem kell a vitamint tovább alakítani. Ez a vesebetegeknél ill a májbetegeknél előnyös. A D vitamin aktív metabolitjai közül az 1-alfa-25(OH) vitamin D (alfacalcidiol) ill. az 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D (calcitriol) alkalmazása terjedt el. Ez utóbbinak van intravénásan alkalmazható formája (Calcijex), melyet felszívódási zavar, és bizonytalan per orális bevitel esetén érdemes alkalmazni. Elsősorban azonban ott célszerű alkalmazni, ahol a betegnél eleve van vénás beviteli lehetőség és nagy adagban kell a calcitriolt adni. Ilyen betegek elsősorban a haemodialízisben részesülők.

Az osteoporosis kialakulását követően már beszűkültek a terápiás lehetőségek. Ezért az orvosi kezelés hangsúlyát a megelőzésre kell helyezni. Mind a primer, mind a szekunder osteoporosis megelőzésében a pozitív kalcium egyensúly biztosításának van elsődleges jelentősége. A pubertás előtt napi 1000-1500 mg kalcium bevitel az ajánlatos.

Menopausa után a kalcium szükséglet 1000 - 2000 mg naponta, ilyenkor azonban a kalcium bevitel fokozása önmagában nem elégséges. A kalcium bevitel és a hormonszubsztitúciós kezelés együttesen képes csak megelőzni a csontállomány csökkentését<sup>i</sup>. A kalciumbevitel érdekében a diétás és a farmakológiai kalciumnak egyformán helye van. Törekedni kell azonban a természetes magas kalcium tartalmú táplálék fogyasztására, mert a legtolerálhatóbb kalcium tabletták fogyasztása esetén is kialakul egy idő után bizonyos fokú ellenérzés, mely rontja a beteg compliance-t és a kalcium tabletták elhagyását eredményezi.

A kalcium felszívódás fokozása érdekében a D vitamin kezelés egyértelműen kedvező. Ez a hatás még kifejezettebb, ha a betegséget D vitamin hiány is kíséri. A napi D vitamin szükséglet 400 IE biztosítása osteoporosis veszélye esetén feltétlenül ajánlott. Indokolt lehet azonban a napi 1000 IE adása is ha a táplálékkal bevihető D vitamin mennyiség alacsony, vagy a napozás hiánya miatt a bőrben képződő D vitamin mennyisége elégtelen.

A D vitamin metabolitok közül az alfa- calcidiol (alfa D3) és a calcitriol (Rocaltrol) alkalmazható. Az időskori osteoporosis esetén csökkent tubuláris 1  $\alpha$  hydroxiláz aktivitással kell számolni, ilyenkor az alfa D3 választása javasolt a nagydózisú D vitamin kezeléssel szemben. Azoknál a betegeknél akiknek ismert májbetegségük van célszerű a leghatékonyabb metabolit a calcitriol választása, vállalva a jelentősen magasabb költségeket is.

D vitamin metabolitok alkalmazása erősen vitatott kérdés az irodalomban. Az ellenzők álláspontjukat arra alapozzák, hogy megfelelő máj és veseműködés esetén az olcsóbb D vitamin is megfelelően effektív. A gyakorlatban azonban a betegek nagy részénél nem történik olyan alapos kivizsgálás, melyre alapozva biztosak lehetünk abba, hogy a máj és a vese hydroxiláz aktivitása tökéletes. Közismert tény a vesefunkció részleges csökkenése a kor előre haladtával és a felszívódási problémák is gyakran vezetnek oda, hogy a D vitamin készítmény el sem jut a májig. A gyógyszerek árában megjelenő különbség elenyésző a csonttörések miatt keletkező kezelési és ápolási költségekhez képest, nem is beszélve az munkakiesésből vagy az életminőség csökkenéséből keletkező károkról.

Az osteoporosis megelőzése érdekében a alapvetően fontos a mozgás, a csontok terhelése. A rendszeres testedzés kedvező hatása nem csak a csont erősödésében jelentkezik, hanem az ízületek és a szív-keringés szempontjából is nagyon kedvező.

## Irodalom

---

<sup>i</sup> Szabó A., Ritz E., Schmidt-Gayk., Reichel H.: Abnormal expression and regulation of vitamin D receptor in experimental uremia. Nephron közlésre elfogadva 1995 szept.

<sup>ii</sup> Current Opinion in Nephrology and Hypertension, Mineral metabolism (szerk: T Drücke, J Silver) Rapid Science Publishers, London 1997

<sup>iii</sup> Labor und Diagnose (szerk.: L.Thomas) TH Book Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1998

- 
- iv **Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T: Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr. Nephrol* 1995 : 9: 39-44 *Idézettség: - Impakt faktor: 0.901***
  - v **Nelson A gyermekgyógyászat tankönyve (szerk: RE. Behrman, RM. Kligman, Gy.Fekete) Melania Kiadó Rt Budapest 1998**
  - vi **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (an official publication of Am. Soc. Bone and Mineral Research) Lippincott-Raven 1998**
  - vii **Szabó A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E: 1,25 (OH)<sub>2</sub> -vitamin- D<sub>3</sub> inhibits parathyroid proliferacion in experimental uremia. *Kidney International* 1049-1056, 1989.**
  - viii **Metabolische Osteopathien (szerk.: MJ. Seibel, H. Stracke) Schattauer, Stuttgart, New York 1997**
  - ix **The Parathyroids (szerk.: JP. Bilezikian, MA Levine, R Marcus) Raven Press Ltd, New York 1994**
  - x **Reusz Gy, Brodehl J, Krohn H-P, Ehrich JHH: Hypophosphatemic rickets. *Lancet* 1990. 335: 178.**
  - xi **Metabolic Bone and Stone Disease (szerk.: BEC. Nordin, AG. Need, HA. Morris) Churchill Livingstone, London, New York, Tokyo, 1993**





## **A PUBERTÁSKOR ENDOKRIN ZAVARAI**



# PUBERTAS TARDA

**Késői serdülés (Late puberty)**

**Késői / Hiányzó nemi érés**

**Delayed puberty**

Dr. Kovács József

SZTE Gyermekklinika, Szeged

## Irodalom

- ♦ Argente, J.: Diagnosis of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 95-100)
- ♦ Behrman, R.E.: NELSON - A gyermekgyógyászat tankönyve (1995)
- ♦ Brook, C.G.D.: Clinical Paediatric Endocrinology (1995)
- ♦ Brook, C.G.D.: Treatment of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 101-3)
- ♦ Péter F. (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (1995)
- ♦ Ságodi L.: Turner-szindróma
- ♦ Sólyom J.: Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok (1998)

## **Definíció**

- nincs serdülésre utaló jel a normális\* pubertas idejét +2 SD-vel meghaladó életkorban

(\* adott időszakban, meghatározott földrajzi terület népességének átlagos serdülési idejéhez hasonlítjuk)

- lassú / elégtelen a már megindult nemi fejlődés

## **Gyakorlati definíció**

### ◆ Lányokban:

- *késői*: Tanner = B1, P1 - 13 éves kor után
- *lassú*: Tanner < B3 - 14,5 éves kor után

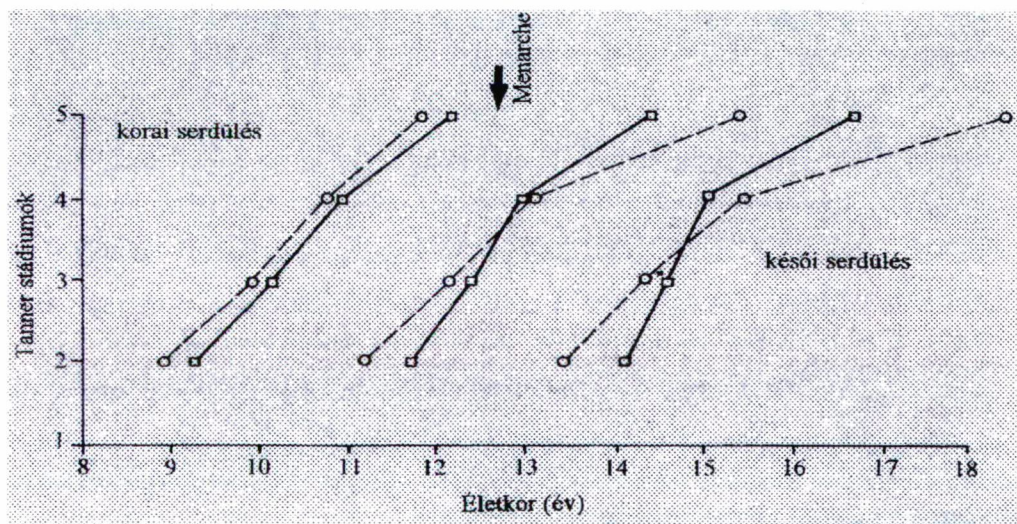
### ◆ Fiúokban:

- *késői*: Tanner = G1, testis < 4 ml - 13 éves kor után
- *lassú*: Tanner = P1, testis < 6 ml - 14,5 éves kor után

# Előfordulás / Gyakoriság

- ◆ előfordulási aránya : 1 : 150 serdülőkorú
- ◆ Fiú : Leány = 20 : 1  
(pubertas praecoxban 1 : 20)
- ◆ 14 éves életkorra a gyerekek 97 %-a mutat serdülésre utaló jelet
  - lányokban általában mellduzzanat
  - fiúkban a here növekedése

## Leányok korai / késői serdülése



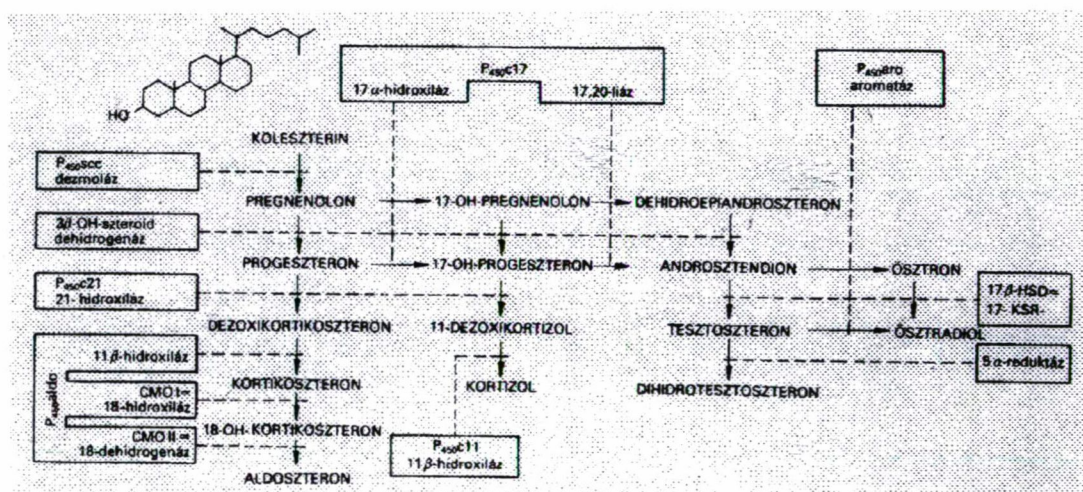
Az emlő (szagatott vonal) és fanszőrzet (folyamatos vonal) fejlődési fokozatai az életkor függvényében

(Sólyom J.: Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok - 1998)

## Formái / Felosztása

- ◆ Pubertas hiánya ----- Pubertas késése
- ◆ A zavar (dysfunctio) lokalizációja alapján
  - centralis
  - gonadalis
  - hypothalamicus
  - célszervi (defektus)
  - hypophysealis
- ◆ Gonadotrop hormonszintek alapján
  - hypogonadotrop hypogonadismus (FSH / LH ↓)
  - hypergonadotrop hypogonadismus (FSH / LH ↑)
  - (- normogonadotrop - primaer amenorrhoea)

## A szteroidhormonok képződésének útja



Péter F. (szerk.): Gyermekek endokrinológiája algoritmusokkal - 1995 (5.1. Ábra)



## Etiológiai tényezők (1)

### ◆ Pubertas hiánya

- hypogonadotropizmussal járó állapotok  
(KIR-i / hypothalamikus / hypophysealis eredet)
- hypergonadotropizmussal járó kórképek  
(gonadalis eredet)
- más endokrin betegségek
  - CAH 17-OHD
  - primaer hypothyreosis
  - hyperprolactinaemia

## Etiológiai tényezők (2)

### ◆ Pubertas késése

másodlagos / következményes pubertas tarda

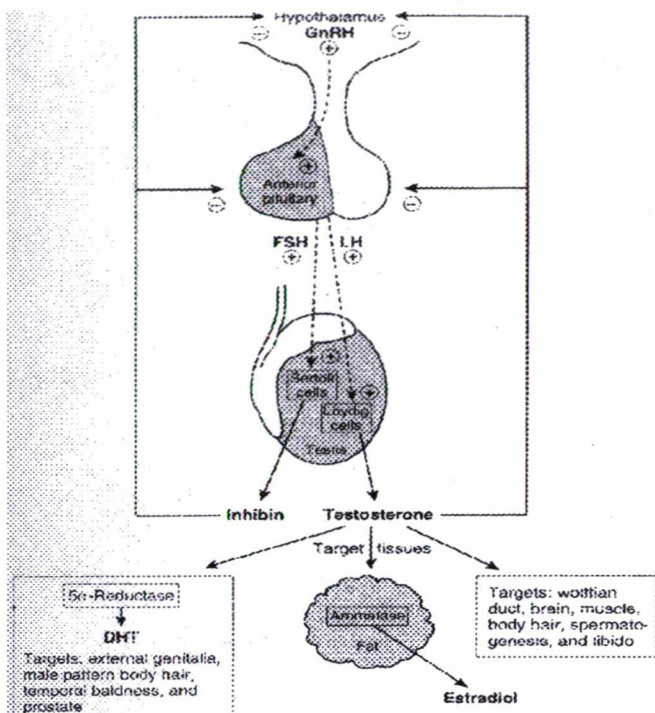
- krónikus / sorvasztó betegségek
- túlzott fizikai aktivitás (élsportolók)

primaer

- alkati lassú növés és késői serdülés
  - konstitucionális
  - idiopathiás

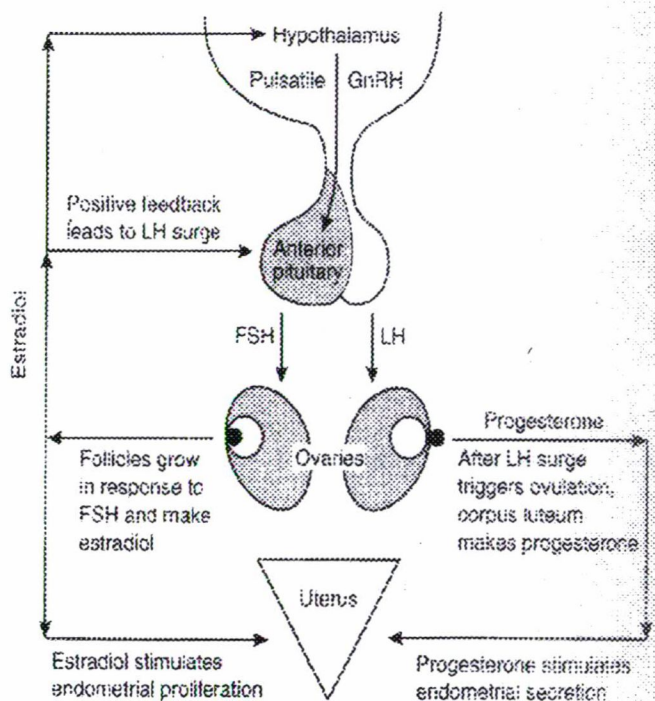
## A hypothalamo-hypophyseo-gonadalis tengely fiúkban

Niewoehner, C. B.:  
Endocrine pathophysiology  
Fig 11-1 / 173 old.



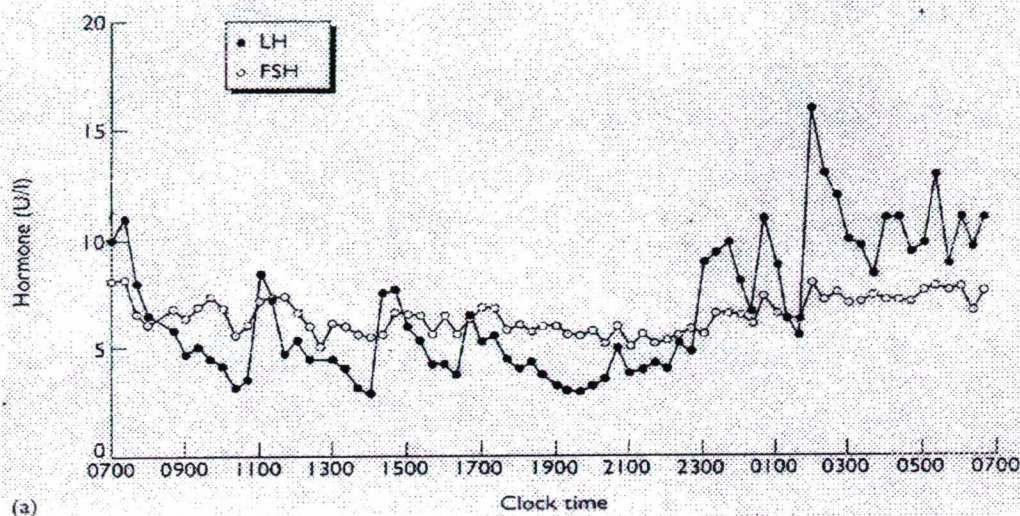
## A hypothalamo-hypophyseo-gonadalis tengely lányokban

Niewoehner, C. B.:  
Endocrine pathophysiology  
Fig 12-1 / 186 old.



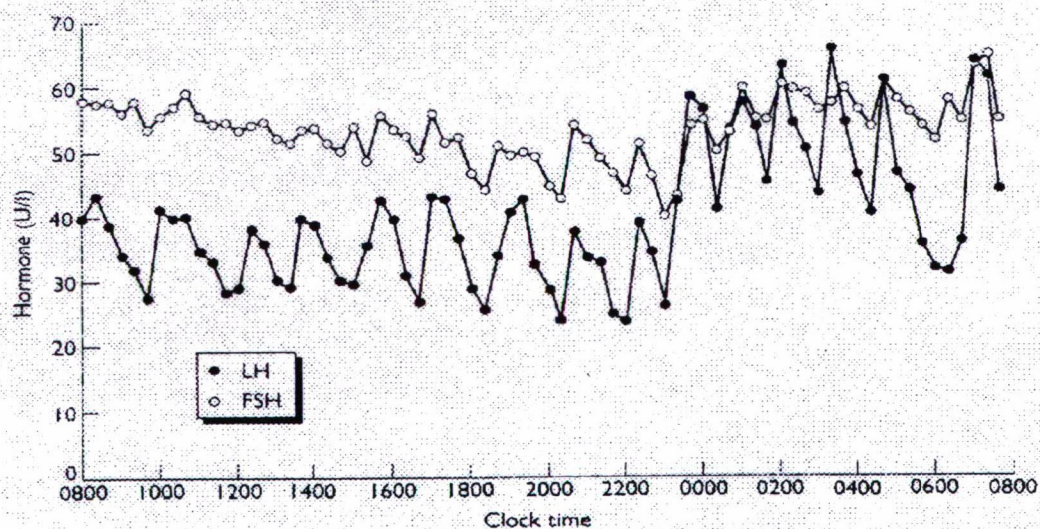


# Gonadotropin szekréció – normál pubertás



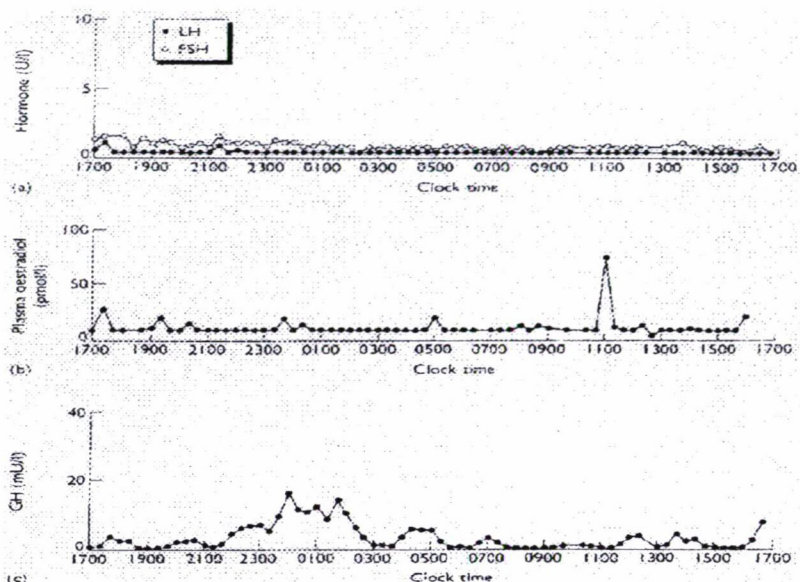
Brook, C.G.D.: Clinical Paediatric Endocrinology (1995)

## Gonadotropin szekréció – pubertas tarda (gonadalis)

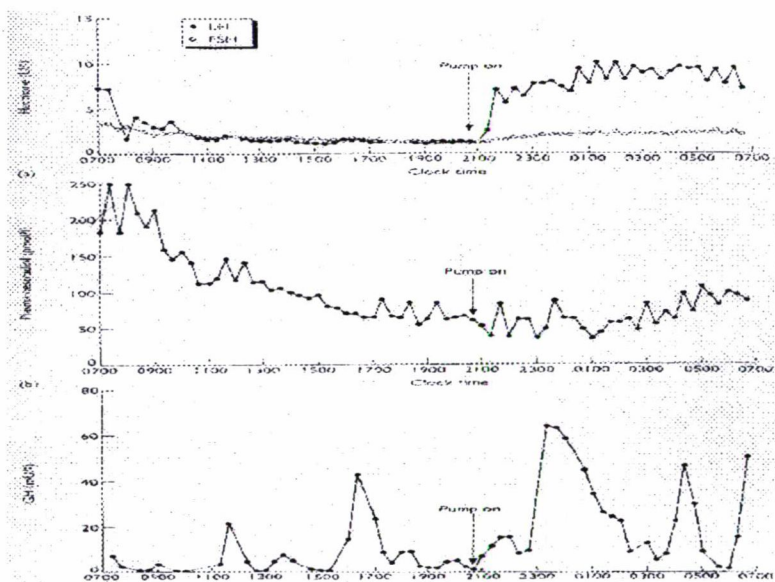


Brook, C.G.D.: Clinical Paediatric Endocrinology (1995)

# Hormonszintek centralis pubertas tardában



## GnRH kezelés után



# Hypogonadotropizmussal járó állapotok (LH és/vagy FSH alacsony - mindkét nemben)

## ◆ congenitális

- Kallmann-sy (KAL-gén)
- suprarenalis hypoplasia (DAX1)
- LH és/vagy FSH hiány (Prop1)
- panhypopituitarismus
- septo-opticus dysplasia (Hesx1)
- Prader-Willi-sy (15q11)
- Laurence-Moon-Biedl-sy

## ◆ szerzett

- KIR tumorok (craniopharingeoma, germinoma)
- KIR infekciók (tuberculosis)
- autoimmun betegség
- histiocytosis X (DI / GHD)
- műtét
- besugárzás / kemoterápia
- koponya-trauma

## Kallmann-sy.

### ◆ congenitalis hypothalamikus kórkép

(hypogonadotrop hypogonadismus + anosmia)

- ◆ X-hez kötött domináns (deletio az Xp22.3 helyen = KAL-gén)
- ◆ a GnRH-szekretáló neuronok migrációs zavara
- ◆ fiúkban 4 x gyakoribb
- ◆ együtt járhat: egyoldali vese-aplasia, iris coloboma, nagyothallás, középvonali anomáliák



## Prader–Willi-sy. (HHHO)

Hypotonia

Hypomentia

Hypogonadismus

Obesitas / Diabetes mellitus

## Laurence-Moon-Biedl-sy.

ment. retardatio

obesitas

polydactilia

retinitis pigmentosa

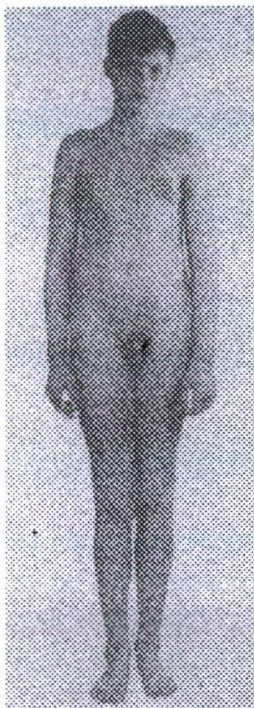
## Hypergonadotropizmussal járó állapotok (LH és / vagy FSH magas - fiúkban)

### ◆ congenitális

- Klinefelter-sy (XXY)
- gonad-dysgenesis (X0 /XY)
- androgén-bioszintézis zavarai  
(5-alpha-reductase hiány)
- androgén-receptor hibái (PAIS)
- anorchia
- kétoldali cryptorchizmus
- polymalformatios sy-k  
(Noonan-sy, Steiner-sy)

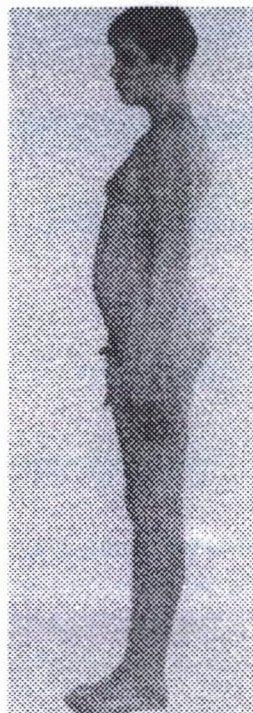
### ◆ szerzett

- kétoldali orchitis
- heretorzió
- traumás herekárosodás
- műtét (castratio, orchidopexia)
- besugárzás
- kemoterápia (citosztatikum)



## Klinefelter-sy.

(1:1000 / gynecomastia / eunuch alkat /  
tub. seminiferi dysgenesis/ oligophrenia)

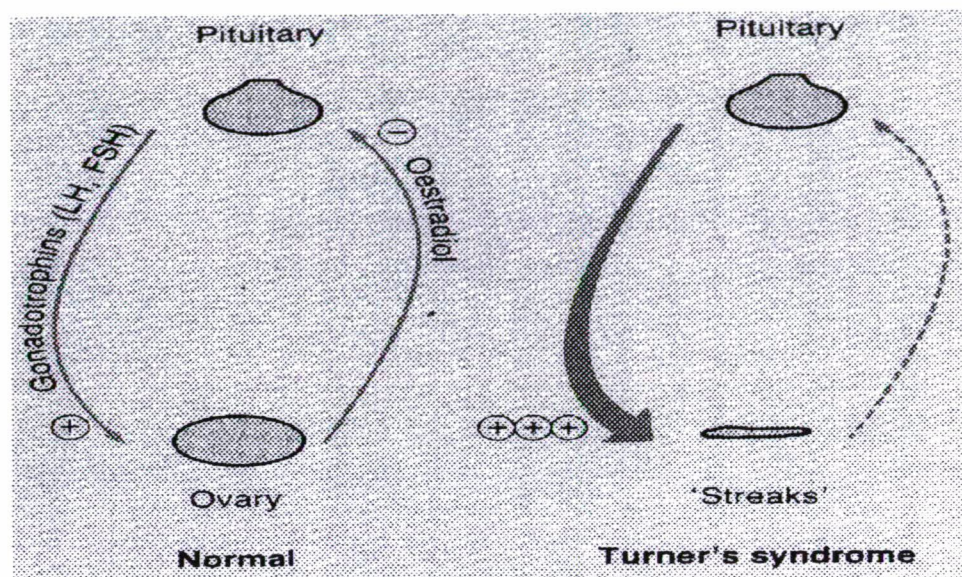


## Turner-sy. tünetei

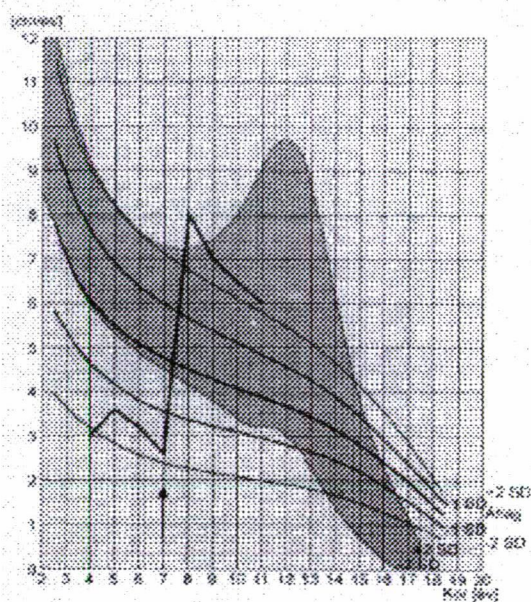
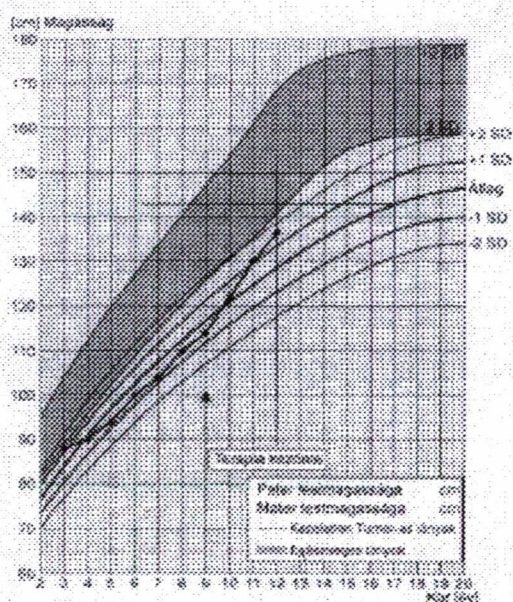
- ◆ Szem: ptosis, epicanthus, myopia, strabismus, nystagmus
- ◆ Fül: fülkagyló-deformitas, otitis media, halláskárosodás
- ◆ Száj: gótikus szájpad, micrognathia, fogzás-zavar
- ◆ Bőr: lymphoedema, pigmentzavar, szőrösödés, köröm dysplasia
- ◆ Nyak: pterygium, rövid / vastag nyak, mélyen lenövő haj
- ◆ Mellkas: széles / hordószerű mellkas, távoli, befele forduló mellbimbók
- ◆ Csontváz: cubitus valgus, rövid metacarpusok, scoliosis, csontdeformitas
- ◆ Szív: bal szívfél hibák (aorta stenosis / aneurysma, bicusp. billentyű)
- ◆ Vese: patkóvese, aplasia, üregrendszeri- / ureter- / éranomáliák
- ◆ Növekedés: intrauterin retardáció, alacsonynövés



# Turner-sy.: Hypophysis-gonad tengely



## Turner-sy. növekedési görbe – hGH th.



## Krónikus betegségeket kísérő pubertas tarda

- ◆ az életkilátások javulásával egyre gyakoribb
- ◆ a pubertas késése eltörpül az alapbaj mellett
- ◆ ok: - súlyos asthma (chr. steroid adás)
  - coeliakia / CF / chr. bélgyulladás (malnutritio)
  - chr. veseelégtelenség / nephrosis-sy.
  - leukaemia (thalassaemia)
  - anorexia / bulimia
- hypo-/hyperthyreosis, hyperandrogenismus, IDDM, hypercorticismus, hyperprolactinaemia, endocrinopathiák
- stressz, elégtelen táplálkozás, intenzív megterhelés

## A növekedés és serdülés konstitucionális késése

- ◆ norm. variáns ; teljes nemi érés - csak később !!
- ◆ kizárásos diagnózis - nincs organikus eltérés
- ◆ családi anamnézis 90%-ban pozitív
- ◆ pathog.: GnRH pulzus-generátor későbbi aktiválódása
- ◆ nemi szervek / laborleletek praepubertásra jellemzőek
- ◆ GH - IGF-1 tengely is érintett (intra-agonadális IGF-1 ↓)
- ◆ csontkor: retardált
- ◆ csont-mineralizáció ↓ praepubertásban (felnőttben nem!)

## **Pubertas tarda diagnózisa (1)**

- anamnézis (családi + egyéni)
- általános fizikális vizsgálat
- genitális vizsgálat (pubertas stádiumai)
- auxiológiai paraméterek

### **- egészséges**

- növekedési ütem
- csontkor
- vérkép, máj-/vesefunkció
- pajzsmirigyfunkció (TSH, T4)
- prolactin (CT / MRI, ha indokolt)
- gonadotropinok (bazális FSH, LH)
- karyotypus (ha szükséges)
- GnRH- / GH-stimulációs tesztek

### **- chr. betegség**

- egyéni kivizsgálás
- fizikális vizsgálat
- speciális laborvizsgálatok
- célzott therápia

## **Pubertas tarda diagnózisa (2)**

### **gonadotropinok ↓**

- konstitucionális késés
- hypothalamus / hypophysis zavar
- differenciál diagnózis
- karyotypus
- molekuláris / genetikai vizsg.
- therápia (sex-steroidok)

### **gonadotropinok ↑**

- gonad-szintű zavar
- differenciál diagnózis
- karyotypus
- molekuláris / genetikai vizsg.
- therápia (sex-steroidok)



# A pubertas tarda laboratóriumi vizsgálata

## LH-FSH

| <i>magas</i>   | <i>közel normális</i>   | <i>alacsony</i>   |
|--|---|---|
| primer<br>hypogonadismus   | konstitucionális<br>későn érők  | szekunder<br>hypogonadismus   |
| szexuálissteroidok<br>hormoncitológia<br>laparoszkópia, gonadbiopszia<br>kromoszómavizsgálat | májenzimek<br>kreatinin<br>vércukorvizsgálat (terhelés is)<br>vérkép (coeliakia, anaemia)<br>csontkor, sella, CT, MRI<br>szemészeti vizsgálat | LTH- stimulációs teszt<br>(insulin hypoglycaemia)<br>pajzsmirigy<br>LTH<br>mellékvese-funkció |

Péter F. (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (1995)

## Női pubertas tarda / hypogonadismus hormonterápiája

| <i>Hormon-<br/>készítmény</i> | <i>Alkalmazási<br/>forma</i> | <i>Alkalmazás<br/>módja</i> | <i>Dózis</i>   | <i>Frekvencia</i> | <i>Indikáció</i>                               |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|--|
| ösztrogén                     | etiál-<br>ösztrodíol         | p. os                       | 0,05-0,3 mg/kg | 1/nap             | szekunder nemű jelleg<br>fejlesztése           |
|                               | konjugált<br>ösztrogén       | p. os                       | 0,15-0,3 mg    | 1/nap             | hosszú növekedési gyorsítás                    |
| anabolikus<br>steroid         | oxandrolone                  | p. os                       | 0,05-0,1 mg/kg | 1/nap             | konstitucionális<br>növekedési késés           |
| GnRH                          | szintetikus<br>decapetil     | iv/sc. (pomp.)              | 25-250 ng/kg   | 60-120 perc       | ovuláció kiváltása<br>hypothalamicus eredetűen |
| hCG<br>hMG                    | vizeletgo-<br>nadotropin     | im.                         | 150 IU         | 2 hét             | ovuláció kiváltása                             |

Péter F. (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (1995)

## Pubertas indukció - fiúban

Brook, C.G.D.: Treatment of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 101-3)

### ◆ Testosterone esters:

|             |                 |           |
|-------------|-----------------|-----------|
| 50 ug i.m.  | minden 6 hétben | 4 hónapig |
| 50 ug i.m.  | 4               | 4         |
| 100 ug i.m. | 4               | 4         |
| 100 ug i.m. | 3               | 4         |
| 100 ug i.m. | 2               | 4         |

A továbbiakban (fenntartó adagként) 100 - 250 ug / 2 - 4 hét szükséges.

## Pubertas indukció - leányban

Brook, C.G.D.: Treatment of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 101-3)

|                              |               |                             |
|------------------------------|---------------|-----------------------------|
| ◆ <u>Ethinil-oestradiol:</u> | 2 ug / nap    | (dg-tól vagy 8 éves kortól) |
| fokozatosan emelve           | 4 ug / nap    | 9                           |
|                              | 6 ug / nap    | 10                          |
|                              | 8 ug / nap    | 11                          |
|                              | 10 ug / nap   | 12                          |
|                              | 15 ug / nap * | 13                          |
|                              | 20 ug / nap   | 14                          |

\* 6 havi kezelés után (vagy vérzés esetén) 30 ug levonolgestrol (progesteron) a hónap első 7 napján

# Fiziológiás és kóros korai serdülés

Sólyom János dr.

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A szülők gyakran hozzák gyermeküket orvoshoz azért, mert túl korainak tartják serdülésük indulását, vagy éppen azért, mert aggódnak a serdülés késése miatt. Joggal várnak ilyenkor tanácsot a család orvosától, hogy van-e tennivaló, szükséges-e valamilyen vizsgálat, illetve, hogy indokolt-e kezelés alkalmazása. Amennyire fontos indokolt esetben a beteg részletes endokrin kivizsgálása és a megfelelő terápia alkalmazása, annyira felesleges minden esetben hormon méréseket végezni, netán végigmérni a rendelkezésre álló hormonpaletta teljes skáláját.

A gyermek ellátásának javasolt menetrendje - mint bármely más prezentációs tünet esetén is - a következő: mérni (adott esetben a serdülés fokozatait), viszonyítani (többnyire percentilisak által leírt referencia tartományhoz), megnevezni a tüneti, klinikai diagnózist (pl. korai emlőfejlődés), felsorolni valószínűségi sorrendben a lehetséges okokat, klinikai entitásokat (pl. valódi centrális puberta praecox, stb.). Csak ezután indokolt kiegészítő vizsgálatokat végezni (képalkotó eljárások, kémiai mérések, stb.), de ezeket is csak több lépcsőben. A kivizsgálás első lépései közé csak azokat a vizsgálatokat soroljuk be, amelyek megadják a további vizsgálatok ésszerű irányát (kivizsgálási algoritmus!).

Ahhoz, hogy a korainak gondolt serdülés miatt hozott gyermek ellátása korszerűen történjen, tekintsük át az alapfogalmakat és az újabb ismereteket.

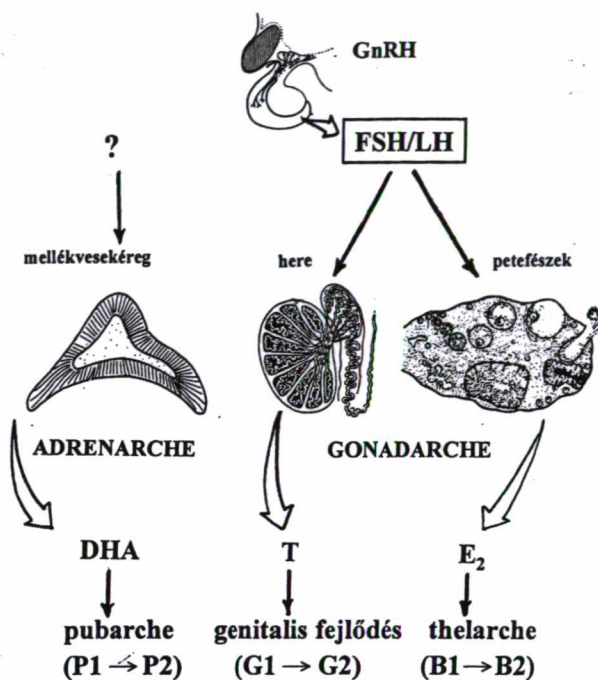
## A serdülés hormonális háttere. (1. ábra)

A biológiai óra minden sejtünkben működik, de különösen nagy jelentősége van a hypothalamus „érésének”, ami a GnRH-n valamint az FSH-n és LH-n keresztül az ivarmirigyek működésének megváltozására vezet (gonadarche). Ezzel párhuzamosan zajlik a mellékvesekéreg hormontermelésének átalakulása (adrenarche). Az előbbi leányokban az emlőfejlődés megindulását váltja ki (thelarche), fiúkban a genitális fejlődést eredményezi (első jele a heretérfogat növekedése). Az utóbbi felelős mindkét nemben a szeméremszőrzet megjelenéséért (pubarche).

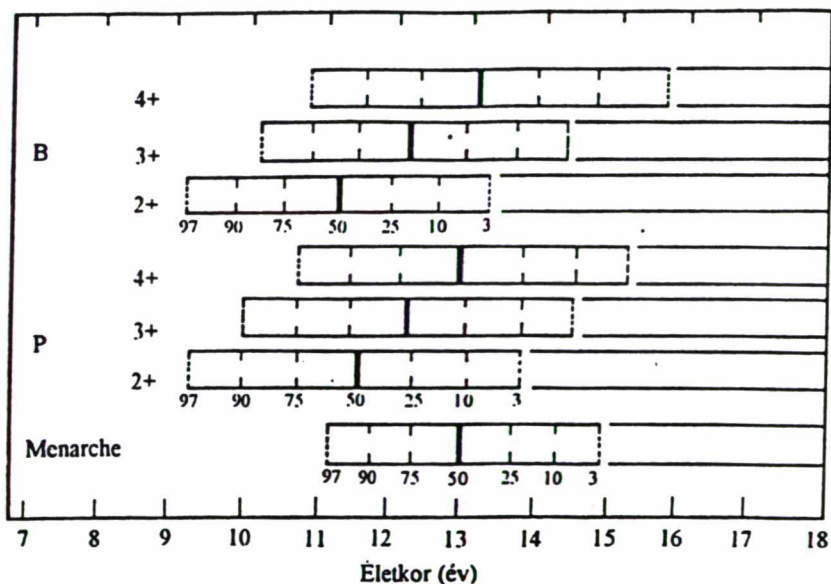
## A serdülés fokozatai és azok megjelenésének percentilis értékei

A hatvanas években Tanner vezette be a serdülés egyes jeleinek skáláját, és közölte az általa vizsgált gyermekek serdülési percentiliseit (2. és 3. ábra). Ezek az adatok a közelmúltig referencia értéként szolgáltak az egész világon.

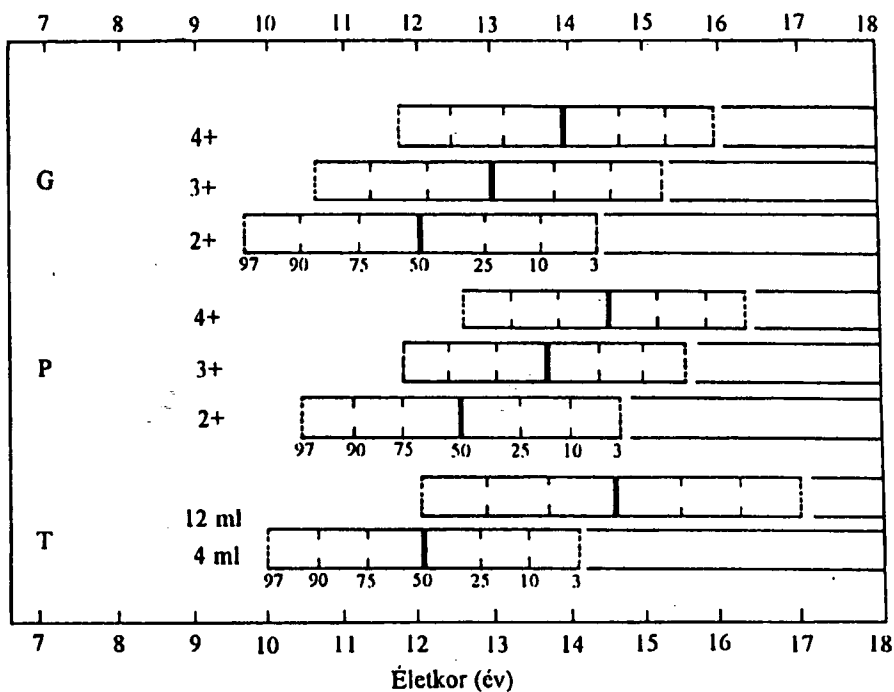
Régóta ismeretes ugyanakkor, hogy az életkörülmények javulása következtében nem csak az emberek végső testmagassága lett nagyobb a 20. század során, hanem a serdülés kezdetének időpontja is előbbre került (u.n. szekuláris akceleráció; 4. és 5. ábra). Ezért a kilencvenes évek második felében újra vizsgálták a serdülés indulásának időpontját, ami arra az eredményre vezetett, hogy leányokban lényegesen előbbre került a serdülés (6. ábra), fiúkban ez a változás mérsékeltebb.



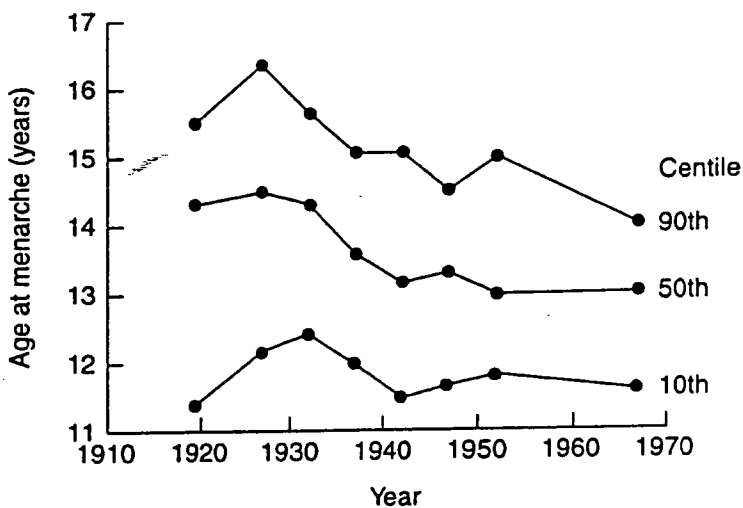
1. ábra. A serdülés hormonális háttere



2. ábra. Serdülési jelek percentilisei (leányok)

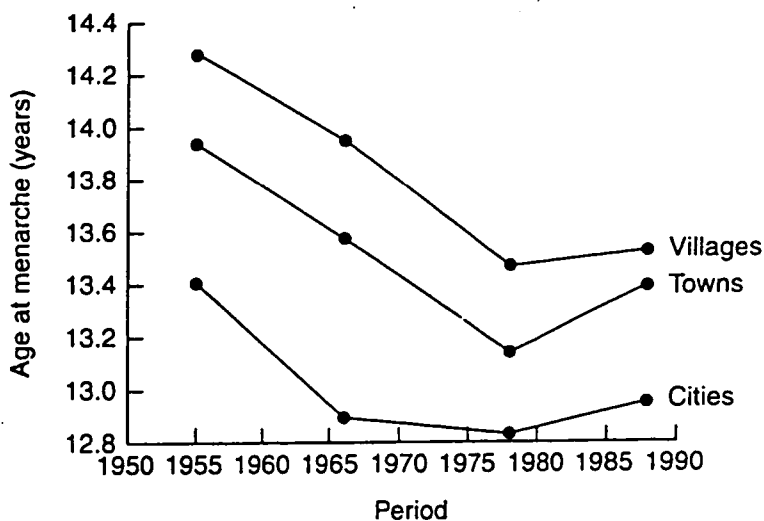


3. ábra. Serdülési jelek percentilisei (lányok)

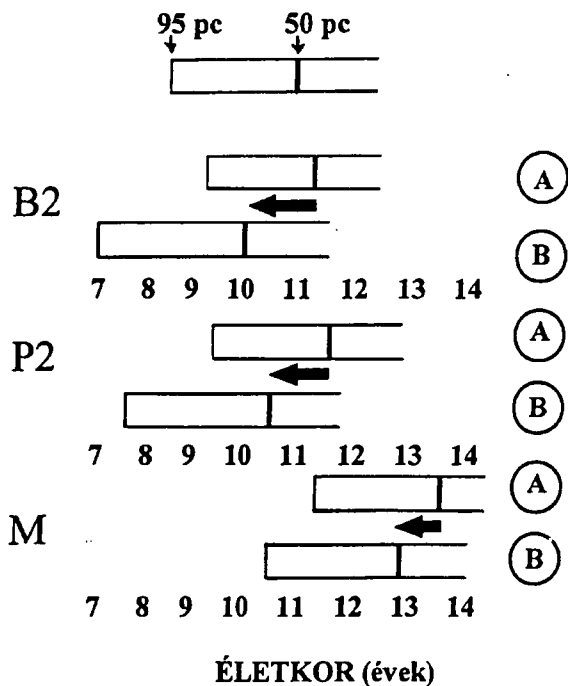


(Vercauteren and Susanne, Eur. J. Pediatr. 144, 306, 1985)

4. ábra. A Menarche-kor változása a születési év függvényében (belgiumi adatok)



5. ábra. A Menarche szekuláris akcelerációjának összefüggése a szociökónómiai és szociodemográfiai faktorokkal (lengyelországi adatok)



(A) Marshall és Tanner 1969

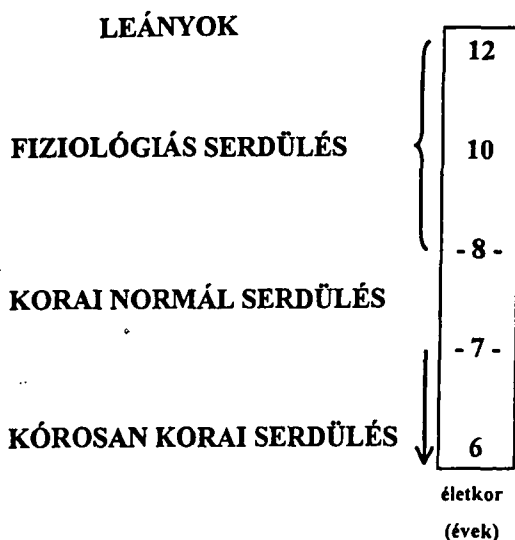
(B) Herman –Giddens és mtsai 1997

6. ábra. Leányok serdülése. Szekuláris akceleráció

### Leányok korai serdülésének ellátása

A korábbi 8 évvel szemben 7 évre került az az életkor határ, amikor mindenképpen foglalkozni kell a serdülés jelét mutató leánnyal (7. ábra). Kivizsgálás indokolt (1) ha 7 éves kor előtt észleljük az emlőduzzanatot és/vagy a szeméremszőrzet megjelenését, (2) ha az emlőfejlődés 7 és 8 éves kor között indul, de ehhez egyéb jelek is társulnak (rohamos emlőfejlődés, azaz B3 elérése 8 éves kor előtt, neurológiai eltérés is van, ill. ha a testmagasság az 50 pc alatt van vagy a család emocionális tűrőképessége a viszonylag korai serdüléssel szemben kicsi), (3) ha a szeméremszőrzet 7 és 8 éves kor közötti megjelenéséhez egyéb jel is társul (növekedés felgyorsulás, clitoris megnagyobbodás, acne). A betegek kivizsgálása racionális sorrendben történjen (8. és 9. ábra).

Ha valódi (centrális) serdülés indulását igazoljuk 6 és 8 éves kor között leányban (és agyi térfoglaló folyamat kizárható), akkor kezelés, a serdülés leállítását célzó gyógyszeres kezelés beállítása nem indokolt.

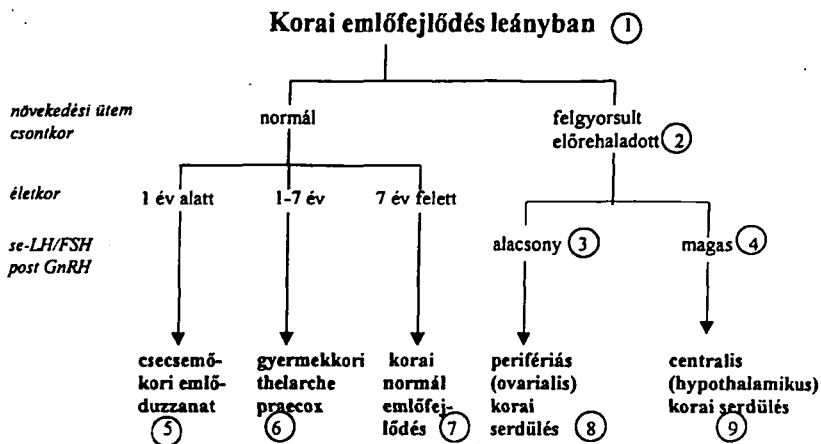


7. ábra. A korai serdülés ellátása

### Fiúk korai serdülésének ellátása

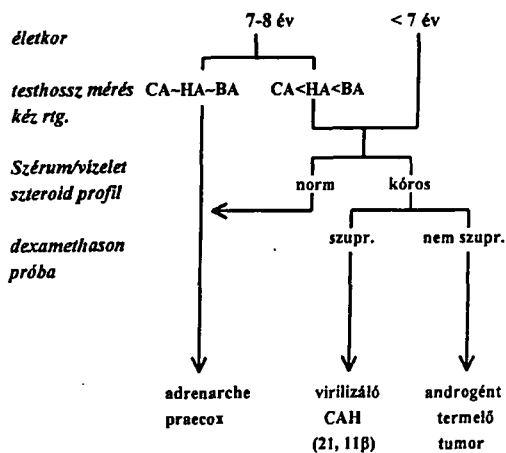
A leginformatívabb vizsgálat a herék térfogatának mérése (jó becslés adható az egyszerű orchidometerrel) és az érték viszonyítása a referencia tartományhoz (10. ábra)- A vizsgált fiúnál észlelt serdülési fokozatoknak percentilis skálára való vetítése segít a fiziológiás és kóros történések elkülönítésében (3. ábra). Korai serdülési jel észlelése esetén kivizsgálás indokolt, ha 9 éves kor előtt jelenik meg a szeméremszőrzet és ehhez egyéb jelek is társulnak (a növekedés felgyorsulása, és/vagy a penis ill. scrotum megnagyobbodása és/vagy acnek megjelenése). Hormonmérések előtt tisztázandó, hogy GnRH stimulációs próbát végezzünk (centrális pubertas praecox gyanúja esetén), vagy ACTH stimulációs próbát (adrenalis enzim-defektus gyanúja esetén).

A korai nemi érés kezelése gyermekendokrinológus feladata. Ennek során sor kerül az azonosított tumor eltávolítására, vagy az adrenalis androgének visszaszorítására glukokortikoiddal, vagy az FSH és LH szekréció leállítására GnRH-analóggal.



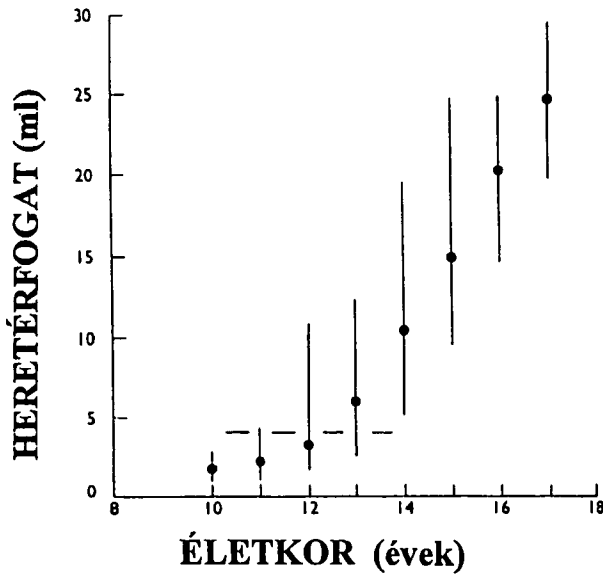
- ① emlőmirigy duzzanat 8 éves kor előtt
- ② növekedési sebesség >90 pc, csontkor a kronológiai kornál több mint 1 évvel előrehaladottabb
- ③ FSH mérsékelten emelkedik, LH alig emelkedik, LH/FSH hányados <1
- ④ LH jobban emelkedik (3-10-szeresére) mint az FSH (2-3-szorosra), LH/FSH hányados >2
- ⑤ többnyire ártalmatlan, átmeneti állapot
- ⑥ javasolt a növekedési ütem és a csontkor követése félévente
- ⑦ familiaris /etnikai korai normál serdülés lehetséges (családi anamnézis?)
- ⑧ hasi UH (petefészek: cysta/tu?; mellékvese: tu?)
- ⑨ koponya MR (agyi morfológiai elváltozás kimutatása vagy kizárása).

8. ábra

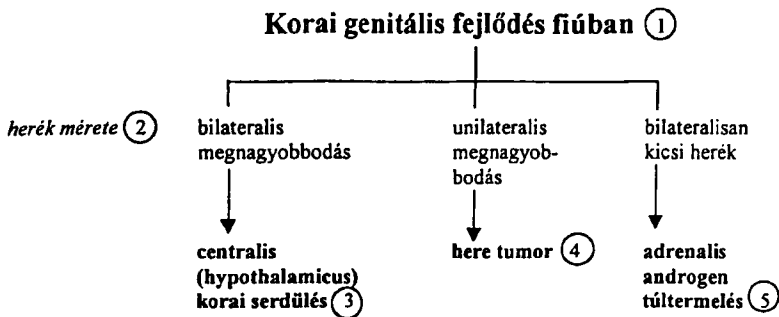


9. ábra. Korai szeméremzörtet fejlődés leányban





10. ábra



- ① szeméremszőrzet megjelenése illetve penis méret növekedés 9 éves kor előtt
- ② mérés tapintással és ismert térfogatú tojás alakú testekhez való hasonlítással (Prader-féle orchidometer)
- ③ GnRH stimulációs próbában jelentős LH és mérsékelt FSH emelkedés (LH/FSH hányados >2); koponya MR javasolt agyi morfológiai elváltozás azonosítására vagy kizárására
- ④ here UH illetve CT; ha tumorra gyanús biopsia illetve OP.
- ⑤ ACTH-stimulációs próba során adrenalis szteroidok mérése; hasi UH (mellékvese tu?)

11. ábra



## **A HYPERTONIA KLINIKUMA**



## **A hypertónia gyermekgyógyászati ellátásának diagnosztikus és terápiás irányelvei**

Túri Sándor dr.<sup>1</sup>, Reusz György dr.<sup>2</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekklinika<sup>1</sup>, Semmelweis Ignác Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinika<sup>2</sup>, Budapest

A mandzsetta mérete: Az a mandzsetta felel meg, amelynek szélessége a felkar körfogatának mintegy 42-44%-a. Ennél szélesebb mandzsettával megtévesztően alacsony, keskenyebbel pedig megtévesztően magas értékeket mérhetünk.

A prepubertásban előforduló magas vérnyomás az esetek jelentős hányadában szekunder, ezen belül renalis eredetű lehet. Viszonylag gyakoriak az örökletes megbetegedések is.

A gyermekkori hypertonia kivizsgálása és ellátása az arra felkészült, gyermek hypertonia-centrumokban történjék.

### Anamnézis

Családi anamnézis: örökletes betegségek, illetve ezek tünetei: haematuria, proteinuria, nagyothallás, sükettség, veseelégtelenség, polycystás vesemegbetegedés, egyéb renalis malformatio, recidív húgyúti infekciók, sclerosis tuberosa stb.

Egyéni anamnézis: perinatalis kórtörténetben adaptációs zavar, köldökkatéterezés, újszülöttkori szepszis; polyuria, polydipsia, primer, szekunder enuresis, vizeléssel kapcsolatos panaszok, krónikus obstipatio, előrement húgyúti infekciók, illetve belgyógyászati vesebetegség, trauma.

### Fizikális vizsgálat

- somatomotoros fejlődés (renalis nanosomia)
- anaemiára utaló jelek (nyálkahártyák, renalis anaemia)
- tapintható hasi terime (polycystás vesebetegség, Wilms-tumor, neuroblastoma)
- renalis osteodystrophia
- coarctatio aortae (vérnyomásmérés mind a négy végtagon)
- hallható érzőrej (artéria renalis stenosis esetén az a renalisok vetületében)
- Az eszközös vizsgálatok során a cél a szekunder eredet kiderítése, és differenciálása

### Vizsgálatok gyakorisága:

- a diagnózis felállításához egyszer,
- a teljes vizelet vizsgálatot és az ABPM monitorozást a terápia beállításához, illetve kontrolljához az első évben legalább 6x, a 2. évtől évente legalább 4x végezzük
- a vesefunkciók kontrollja normálértékek esetén, és az alapbetegség (várható) alakulásától is függően, évente 4x javasolt.

### Vizsgálati módszerek:

#### Fizikális vizsgálat

Vérnyomás: 4 végtagon végzett vérnyomás,

ABPM 24 órás vérnyomás monitorizálás

#### Rutin laboratóriumi vizsgálatok:

Rutin vizelet, bakteriológia, pH, fajsúly, vérkép, Hb, vörsejtszámlálás, sav-bázis vizsgálat

#### Klinikai kémiai vizsgálatok:

1. 24 órás gyűjtött vizelet és vér vesefunkció
2. Vizelet-, szérum elektrolit, glukóz, szérum alk.foszfátáz
3. Vizelet 17 ketosteroid, szérum kortizol
4. Vizelet vanil-mandulasav, szérum és vizelet katekolaminok
5. Májfunkciós vizsgálatok
6. Lipid-anyagszere vizsgálatok (koleszterin, triglicerid, LDL, HDL, VLDL, apolipoproteinek)

#### Egyéb laboratóriumi vizsgálatok:

1. Vér renin, aldosteron (perifériás érből), plazma renin aktivitás (v.renálisból, és a v. cavából)
2. Vér, vizelet adrenalin, noradrenalin

### Képalkotó eljárások

1. EKG, echo-cardiographia
2. Hasi ultrahang vizsgálat
3. Diurézis kamera DTPA scan
4. DMSA scan (vese hegesedés gyanúja esetén)
5. Mictios cysto-urethrografia (társuló vesico-ureterális reflux gyanúja esetén)
6. Intravénás urográfia (kísérő obstructív uropathia gyanúja esetén)
7. Hasi CT (mellékvese tumor gyanúja esetén)
8. DTPA scan-nel egybekötött Captopril teszt
9. A.renális Doppler ultrahang vizsgálat
10. Vese angiográfia

### Egyéb

Szemészet konzilium

### A vizsgálatok gyakorisága:

- a diagnózis felállításához egyszer,
- a rutin vizelet vizsgálatot és az ABPM monitorizálást a terápia beállításához ill. kontrolljához végezzük el szükség szerint ismételve.

- Intézeti kontroll (ambuláns) az első évben 6x, a 2. évtől évente 4x szükséges.  
Vesefunkciós kontroll normál értékek esetén évente 4x javsolt.

Differenciál-diagnózis:

Cardiális eredetű hypertoniák (Coarctatio aortae, Aorta stenosis)  
Endokrin eredetű hypertoniák (Cushing syndroma, Pheocromocytoma,  
Hyperaldosteronizmus, Cohn szindróma)  
Tubulopathia (Bartter syndroma, Liddle syndroma)  
Központi idegrendszeri betegségek

A hypertónia korspecifikus jellemzése

| korcsoport   | hypertonia<br>(Hgmm)  | súlyos hypertonia<br>(Hgmm)                      |
|--|---|--|
| Újszülött<br>7 nap<br>8-30 nap<br>csecsemő (<2 év) | Systoles RR $\geq 96$<br>Systoles RR $\geq 104$<br>Systoles RR $\geq 112$<br>Diastolés RR $\geq 74$ | Systoles RR $\geq 106$<br>Systoles RR $\geq 110$ |
| Gyermekek (3-5 év)                                 | Systoles RR $\geq 116$<br>Diastolés RR $\geq 76$  | Systoles RR $\geq 124$<br>Diastolés RR $\geq 84$ |
| Gyermekek (6-9 év)                                 | Systoles RR $\geq 122$<br>Diastolés RR $\geq 78$  | Systoles RR $\geq 130$<br>Diastolés RR $\geq 86$ |
| Gyermekek (10-12 év)                               | Systoles RR $\geq 126$<br>Diastolés RR $\geq 82$  | Systoles RR $\geq 134$<br>Diastolés RR $\geq 90$ |
| Serdülők (13-15 év)                                | Systoles RR $\geq 136$<br>Diastolés RR $\geq 86$  | Systoles RR $\geq 144$<br>Diastolés RR $\geq 92$ |
| Serdülők (16-18 év)                                | Systoles RR $\geq 142$<br>Diastolés RR $\geq 92$  | Systoles RR $\geq 150$<br>Diastolés RR $\geq 98$ |

Normálértékek a gyermekkori ABPM mérésekhez

| FIUK                  | 24 órás |        | nappali (8-20 óra) |        | éjszakai (0-6 óra) |        |
|-----------------------|---------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| Magasság<br>(cm), (n) | 50 pc.  | 95 pc. | 50 pc.             | 95 pc. | 50 pc.             | 95 pc. |
| 120 (33)              | 105/65  | 113/72 | 112/73             | 123/85 | 95/55              | 104/63 |
| 130 (62)              | 105/65  | 117/75 | 113/73             | 125/85 | 96/55              | 107/65 |
| 140 (102)             | 105/65  | 121/77 | 114/73             | 127/85 | 97/55              | 110/67 |
| 150 (108)             | 109/66  | 124/78 | 115/73             | 129/85 | 99/55              | 113/67 |
| 160 (115)             | 112/66  | 126/78 | 118/73             | 132/85 | 102/56             | 116/67 |
| 170 (83)              | 115/67  | 128/77 | 121/73             | 135/85 | 104/56             | 119/67 |
| 180 (69)              | 120/67  | 130/77 | 124/73             | 137/85 | 107/56             | 122/67 |
| LEÁNYOK               | 24 órás |        | nappali (8-20 óra) |        | éjszakai (0-6 óra) |        |
| 120 (40)              | 103/65  | 113/73 | 111/72             | 120/84 | 96/55              | 107/66 |
| 130 (58)              | 106/66  | 117/75 | 112/72             | 124/84 | 97/55              | 109/66 |
| 140 (70)              | 108/66  | 120/75 | 114/72             | 127/84 | 98/55              | 111/66 |
| 150 (111)             | 110/66  | 122/76 | 115/73             | 129/84 | 99/55              | 112/66 |
| 160 (156)             | 111/66  | 124/76 | 116/73             | 131/84 | 100/55             | 113/66 |
| 170 (109)             | 112/66  | 124/76 | 118/74             | 131/84 | 101/55             | 113/66 |
| 180 (25)              | 113/66  | 124/76 | 120/74             | 131/84 | 103/55             | 114/66 |

A gyermekkori hypertonia okai

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| RENALIS ÖSSZESEN                | 80%  |
| ebből                           |      |
| vesefibrózis                    | 35 % |
| krónikus pyelonephritis         | 18%  |
| obstruktív uropathia            | 17%  |
| glomerulonephritis              | 23 % |
| renovaskuláris ok               | 10 % |
| polycystás vese                 | 6 %  |
| haemolyticus uraemiás szindróma | 4%   |
| vesetumor                       | 2 %  |
| TOVÁBBI OKOK ÖSSZESEN           | 20%  |
| ebből                           |      |
| coarctatio aortae               | 10 % |
| esszenciális                    | 4 %  |
| katecholamin túlprodukció       | 3 %  |
| egyéb okok                      | 3 %  |

Az esszenciális hypertonia gyakorisága a 14-18 évesek között jóval nagyobb, mint 0-14 éves kor között.



### Gyermekekori hypertóniához vezető okok

#### a) Átmeneti, illetve intermittáló hypertónia (1.)

##### Renalis

- APSGN, RPGN, SHN, HUS, ATN, PN
- Hypervolemia
- Urológiai műtétek
- Vese - trauma
- Leukémiás infiltráció a vesékben
- Transzplantációt követően (azonnali ill. rejectios epizódok alatt)

##### Gyógyszerek, mérgezések

- Sympathomimeticumok
- Antihypertensivumok elhagyása
- Steroidok és ACTH
- Oralis kontraceptivumok
- D vitamin intoxicatio
- Cyclosporin kezelés
- Ólom, higany, cadmium, thallium
- Kokain
- Amphetaminok

### Gyermekekori hypertóniához vezető okok

#### a) Átmeneti, illetve intermittáló hypertónia (2.)

##### Központi és autonóm idegrendszer zavarai

- Fokozott intracranialis nyomás
- Guillain-Barre syndroma
- Égés
- Familiáris dysautonomia
- Stevens-Johnson syndroma
- Hátsó scala folyamatok
- Porphyria
- Poliomyelitis
- Encephalitis
- Hypercalcaemia
- Idült felső légúti obstrukció

## b) A krónikus hypertonia aetiológiai faktori (1.)

### Renalis

- KPN, KGN, KVE, SLE (egyéb autoimmun betegségek)
- Hydronephrosis
- Congenitalis dysplasiás vese
- Polycystás vesebetegség
- Solitaer vesecysta
- VUR-nephropathia
- Segmentalis hypoplasia (Ask-Upmark vese)
- Ureteralis obstructio
- Vese tumorok
- Vese trauma
- Rejectio transzplantációt követően
- Postirradiációs károsodás

### Vascularis

- A thoracalis ill. abdominalis aorta coarctatioja
- Veseartéria stenosis-, fibromuscularis dysplasia-, thrombosis-, aneurysma
- Köldökartéria katéterezése thrombus képződéssel
- Neurofibromatosis
- Vena renalis thrombosis
- Vasculitis
- Arteriovenosus shunt

## A krónikus hypertonia aetiologiai faktori (2.)

### Endokrin

- Hyperthyroidismus
- Hyperparathyroidismus
- Congenitalis adrenalis hyperplasia (11 (3-hydroxylase és 17-hydroxylase defectus)
- Cushing syndroma
- Primer aldosteronismus
- Dexamethasonnal-supprimálható hyperaldosteronismus
- Pheochromocytoma
- Egyéb velőcső eredetű tumorok (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma)
- Diabeteses nephropathia

### Központi idegrendszer

- Koponyaűri térszűkítés
- Vérzés

### Essentialis hypertonia

- Alacsony reninszintű

- Normális reninszintű
- Magas reninszintű

### A gyermekkori hypertonia kezelése (1.)

#### Általános szempontok:

- A korszerű antihypertensív szerek leírásában a gyermekadagok nem szerepelnek. A dózis meghatározása általában empirikus
- Az antihypertenzív kezelés beállítása a gyermekkori hypertonia központban kell, hogy történjen
- Az alkalmazott gyógyszercsoportok a felnőttekben használtakkal azonosak, a kezelés felépítése is hasonló.
- Gyermekkorban esszenciális hypertoniával a pubertáskorban, illetve ezt követően találkozunk
- Az állapotra jellemző a hyperkinetikus keringés, normális perifériás vaszkuláris rezisztenciával.
- Amennyiben az életmódbeli változtatás és a diétás sómegszorítás elégtelen - béta blokkoló az elsőként választandó szer. Kontraindikációja esetén calcium antagonist, illetve diuretikum (szükség esetén kombinációjuk) alkalmazható.
- A szekunder hypertoniák közül renoparenchymas hypertonia esetén nephrectomia akkor indokolt, ha a krónikus pyelonephritises és/vagy hypoplasias vese funkciója az összfunkció 10-15%-nál kevesebb, illetve ha a hypertoniát igazolhatóan a körülrít fibrózis tartja fenn és a magasvérnyomás terápia rezisztens.
- Glomerularis betegségekben, kifejezett proteinuriával járó állapotokban ACE-gátló lehet a kezdő szer.

### A gyermekkori hypertonia kezelése (2.)

Határérték hypertonia esetén nem-gyógyszeres kezeléssel kezdünk: diéta, sport, életstílus váltás gyakori kontroll mellett.

Középsúlyos hypertoniában: ACE-gátlók, Ca-csatorna blokkolók, alfa-receptor antagonisták ajánlhatók. A béta blokkolók, tiazid diureticumok tartós szedés esetén hyperlipaemiát okozhatnak.

### A gyermekgyógyászatban gyakrabban alkalmazott, a hazai forgalomban elérhető antihypertenzív gyógyszerek (1.)

#### Béta blokkolók:

|                                   |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| Metoprolol (Betaloc)              | 1-4 mg/kg/nap p.os |
| Betaloc Zok retard                | 1-2 mg/kg/nap p.os |
| Oxiprenolol hydrochlor.(Trasicor) | 1-4 mg/kg/nap p.os |
| Perindoprilum hydrochl. (Coverex) | 2-4 mg/nap         |
| Propranolol                       | 1-12 mg/kg/nap     |

#### Vasodilatátorok:

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| Diazoxid               | 2-5 mg/kg/dosi i..v. |
| Hydralazin (Depressan) | 1-8 mg/kg/nap p.os   |
| Minoxidil (Loniten)    | 0.1-2 mg/kg/nap p.os |

|                            |                       |
|----------------------------|-----------------------|
| Proglycem                  | 50-100 mg/nap p.os    |
| Kalcium csatorna blokkolók |                       |
| Amlodipin (Norvasc)        | 5-10 mg/nap p.os      |
| Diltiazem (Dilzem retard)  | 90-180 mg/nap p.os    |
| Isradipin (Lomir)          | 2.5-5 mg/nap p.os     |
| Lomir SRO                  | 5 mg/nap p.os         |
| Lacidipin (Lacipil)        | 2-4 mg/nap p.os       |
| Nifedipin                  | 0.25-2 mg/kg/nap p.os |
| Nifedipin retard           | 10-40 mg/nap p.os     |
| Nitrendipin (Baypress)     | 10-40 mg/nap p.os     |
| Verapamil                  | 40-80 mg/nap p.os     |

A gyermekgyógyászatban gyakrabban alkalmazott, a hazai forgalomban elérhető antihypertenzív gyógyszerek (2.)

ACE-gátlók

|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| Benazepril (Lotenzin) | 5-10 mg/nap       |
| Captopril (Tensiomin) | 0.3-3 mg/kg p.os  |
| Cilazapril (Inhibace) | 0.5-2 mg/nap p.os |
| Enalapril (Ednyt)     | 2.5-10 mg/nap     |

Angiotensin receptor antagonisták

|          |               |
|----------|---------------|
| Losartan | 1-2 mg/kg/nap |
|----------|---------------|

Alfa blokkolók

|                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| Prazosin (Minipress) | 0.05-0.4 mg/kg/nap p.os |
| Minipress retard     | 1-2 mg/nap              |

Alfa, béta blokkoló

|                            |                   |
|----------------------------|-------------------|
| Ebrantil inj.              | 10-30 mg inf.     |
| Urapidil (Ebrantil retard) | 30-60 mg/nap p.os |

Diureticumok

|                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| Hydrochlorotiazid | 1-4 mg/kg/nap p.os.   |
| Furosemid         | 0.5-10 mg/kg/nap/i.v. |
| Spironolactone    | 1-3 mg/kg/nap         |
| Triamteren        | 1-3 mg/kg/nap         |

A hypertonia sürgősségi ellátásakor az alapellátás feladata:

- 5-10 mg Nifedipin p.os
- vérnyomás kontroll
- 30 perc múlva ez a dózis még 2x megismételhető.
- A cél a vérnyomás legalább 20 %-kal való csökkenése. Ha ez nem következik be, a beteget intézetbe kell szállítani.

Antihypertenzív szerek hypertenzív krízisben

| Gyógyszer        | Dózis                         |
|------------------|-------------------------------|
| Nitroprusszid-Na | 0.5-8 ug/kg/min. i.v.         |
| Ebrantil         | 10-30 mg infúzióban           |
| Diazoxid         | 2-5 mg/kg i.v.                |
| Hydralazin       | 0.2-0.4 mg/kg i.v.            |
| Nifedipin        | 0.25-0.5 mg/kg sublingualisan |
| Minoxidil        | 0.1-0.2 mg/kg p.os            |
| Phentolamin      | 0.1-0.2 mg/kg i.v.            |

Újszülöttek antihypertenzív kezelése

| Gyógyszer                                   | Dózis  | Megjegyzés  |
|---|--|---|
| <b>Diuretikum</b>                           |  |   |
| Furosemid                                   | i.v., p.os 0.5- 1 mg/kg/dosi                         | Hyponatremia, hypokalemia, hyperkalciuria                             |
| Hydrochlorothiazid                          | p.os 1 mg/kg/24 óra                                  | Hyponatremia, hypokalemia   |
| <b>Adrenerg blockolók</b>                   |  |   |
| <b>Béta adrenerg blockolók</b>              |  |   |
| Propranolol                                 | p.os 0.5-2 mg/kg/24 óra<br>i.v. 0.05-0.15 mg/kg/dosi | Tüdő betegségben kerülendő  |
| <b>Alfa adrenerg blockoló</b>               |  |   |
| Phentolamin                                 | i.v. 0.1-0.2 mg/kg/dosi                              | Újszülötteken kevés tapasztalat                                       |
| <b>Vasodilatátor</b>                        |  |   |
| Hydralazin                                  | p.os, i.v. 1-9 mg/kg/24 óra                          | Reflex tachycardia lehet  |
| Nitroprusszid-Na                            | i.v. 1-5 ug/kg/perc                                  | fénytől védett infúzióban, szoros vérnyomás kontr.                    |
| <b>Ca-csatorna blockolók</b>                |  |   |
| Nifedipin                                   | p.os 0.5-1 mg/dosi                                   | Rapidan hatásos   |
| <b>Angiotenzin konvertáló enzim bénítók</b> |  |   |
| Captopril                                   | p.os 0.05-0.5 mg/kg/dosi                             | Oliguriát, azotémiát, hyperkalémiát okozhat, tartós adás nem ajánlott |
| Enalapril                                   | i.v. 5-28 ug/kg/24 óra                               | Oliguriát, azotémiát, hyperkalémiát okozhat                           |

Szívelégtelenségben: ACE inhibitor, diureticum javítja a szívfunkciót is.

Tüdő betegségben: Elsősorban Ca csatorna blokkoló ajánlott.

A béta adrenerg blockoló bronchospazmust okozhat.

ACE inhibitor perzisztens köhögést válthat ki.

## **A renin - angiotensin rendszer szerepe a hypertonia pathomechanizmusában**

Dr. Ábrahám György

SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

### **A magas vérnyomás fontosságának és a renin - angiotensin rendszer megismerésének kezdetei**

Ha a renin - angiotensin - aldosteron rendszer (RAAS) szerepét kívánjuk vizsgálni a hypertensio pathomechanizmusában, akkor a feladat bonyolultságát és összetettségét jól érzékelteti az a történeti-kronológiai kontraszt, mely a renin filogenetikai létezésének többtízezer éve és a magas vérnyomás jelentőségének felismerése, illetve a renin létezésének kiderítése óta eltelt két-három emberöltő között feszül.

**R. Bright - 1836 - Guy's Hospital Reports (1, 380- 400)**

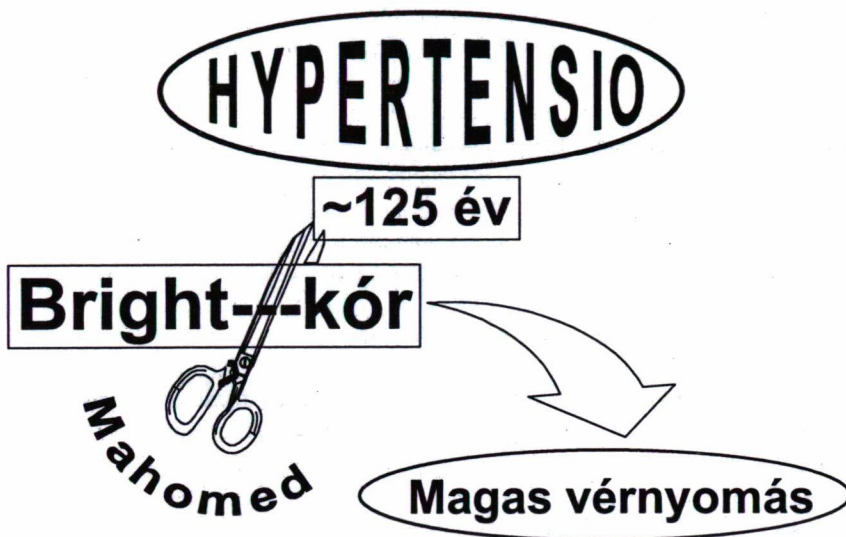
**Tabular View of the Morbid Appearances in  
One Hundred Cases connected with  
Albuminous Urine with Observations**

**Fred A. Mahomed - 1874**  
**The Etiology of Bright's Disease  
and the Prealbuminuric Stage**

**Transaction of the Medico-Chirurgical Society (57, 197-228)**

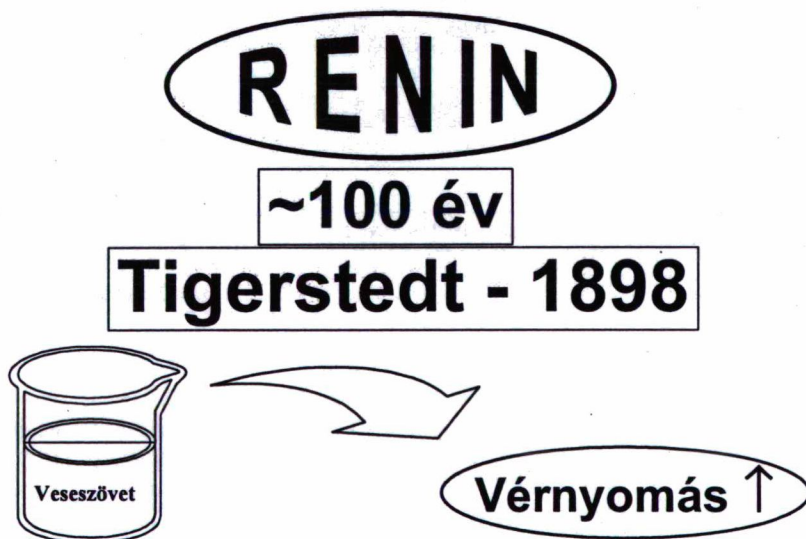
1. ábra

Orvostörténeti léptékkal mérve nem sok idő telt el azóta, hogy Robert Bright 1836-ban – a Guy's Hospital Reports (1, 380-400) című kiadványban közzétette megfigyelését száz albuminuriás betegéről (1. ábra). Fred A. Mahomed amerikai orvos volt, aki 38 évvel később felismerte, hogy a Bright-féle vesebetegségben meghatározó szerepe van egy másik tényezőnek is, a magas vérnyomásnak (2. ábra).



2. ábra

A hypertensio önálló létének felismerése és fontosságának megfogalmazása mind klinikai, mind kutatási szempontból új korszak kezdetét jelentette.

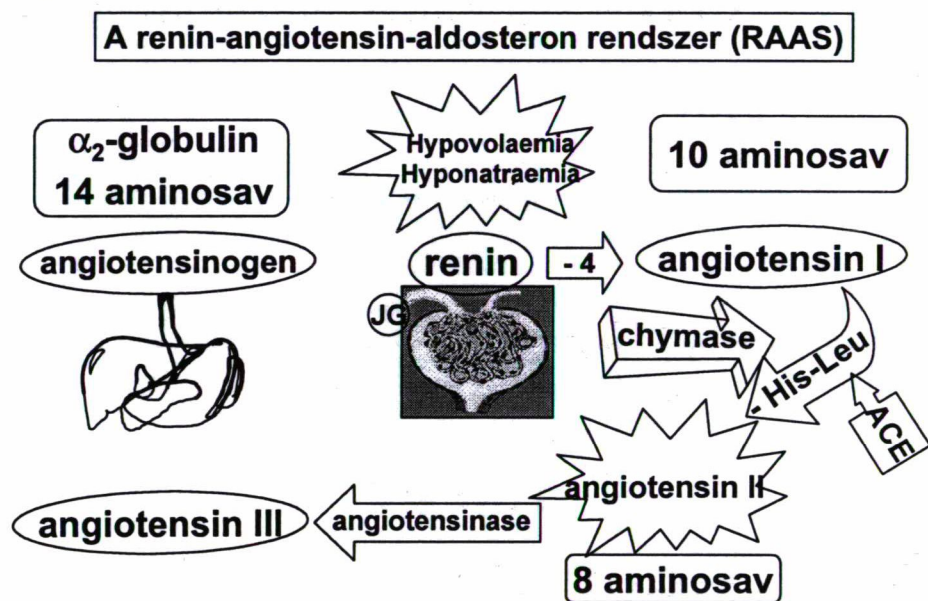


3. ábra

A közelmúltban emlékeztünk meg a magasvérnyomás-kutatás egy másik mérföldkövéről is. Tigerstedt és Bergman 1898-ban tette közzé, hogy vesekivonatot kísérleti állat vérkeringésébe fecskendezve vérnyomás emelkedés észlelhető<sup>(i)</sup>. A hatásért felelős anyagot - szellemesen utalva eredetére - reninnek nevezték el. Megállapították, hogy a tényező termolabilis és nem dializálható. Sokáig nem állt rendelkezésre újabb adat, majd egymástól függetlenül két kutatócsoport - Page és Helmer - 1940<sup>(ii)</sup>, Braun-Menendez és mtsai - 1939<sup>(iii)</sup> - is kimutatták, hogy a vérnyomás növekedéséért nem közvetlenül a renin felelős, hanem valójában egy peptid, az angiotensin (ANG) okozza a változást (ekkor még az ANG pontosabb tagolása nem volt ismert). Ezek voltak azok az alapfelfedezések, melyek a kutatás kezdeti fázisát jellemezték.

#### A renin-angiotensin-aldosteron rendszer felépítése

Rövidesen kiderült, hogy valójában egy lényegesen összetettebb és bonyolultabb rendszerről van szó<sup>(iv)</sup>. A történeti részletek mellőzésével, a reakció sorozat fiziológiai alapjait a 4. ábra mutatja.



4. ábra

A májban termelődő egyik α<sub>2</sub>-globulin képezi a renin enzim substrátját. Maga a renin a vesében található glomerulusok juxtaglomerularis apparátusának (JG) myoepithel sejtjeiben termelődik és ezekben a sejtjeiben is raktározódik granulák formájában. A JG az afferens arteriola glomerulushoz közeli részén található. Ehhez a területhez "visszahajlik" a distalis tubulus is; itt a hám magasabb és a sejtmagvak is sűrűbben helyezkednek el. E területet nevezik macula densának. A JG lényegében tehát az afferens arteriola myoepithel sejtjeinek, a macula densának és a köztük lévő mesangialis szövetnek az együttese<sup>(v)</sup>. A renin termelését illetve kibocsátását számos tényező befolyásolja, de meghatározó szerepe



az afferens arteriolában uralkodó nyomásnak, illetve a macula densa Na-koncentrációjának van. A lokális nyomás csökkenése, illetve a Na-koncentráció mérséklődése arányos mértékű renin felszabadulást okoz. A humán renin gén expressiója és ennek regulációja alapjaiban tisztázottnak tekinthető<sup>(vi)</sup>, azonban a molekuláris biológia módszerei újabb és újabb, mind bonyolultabb összefüggéseket és még megoldandó kérdéseket vetnek fel<sup>(vii)</sup>, melyek tárgyalása meghaladná az értekezés kereteit. A renin mRNS transcriptiójának első terméke a preprorenin, mely az endoplasmás reticulumban a 47 kDa nagyságú proreninné alakul. Bár a humán plazmában az a forma képezi a renin 80-90%-t, mégis fiziológias vagy patológiás szerepéről nagyon keveset tudunk<sup>(viii)</sup>. Ha ANG II dependens hypertensiós patkányoknak humán rekombinációs prorenint infundálnak, akkor vérnyomás csökkenés tapasztalható<sup>(ix)</sup>. A prorenin a keringésben nem alakul át reninné, de ilyen konverzió a szövetekben lehetséges<sup>(x)</sup>. Magas prorenin szint mérhető ovarium follicularis folyadékban és 1-es típusú diabetesesekben főként, ha már microvascularis komplikációk is jelen vannak<sup>(xi)</sup>. Van modell, mely a prorenint ezek alapján úgy tekinti, mint a renin-ANG II rendszer vasoconstrictió hatását ellensúlyozó vasodilator tényezőt<sup>(xii)</sup>. Így a diabetes mellitusban ismert módon magasabb prorenin szint magyarázhatja a renalis hyperperfúziót, míg a magas renin szintű hypertensióban kifejezettebb ischaemiás vascularis károsodásért a renin - ANG II túlsúly lenne felelős.

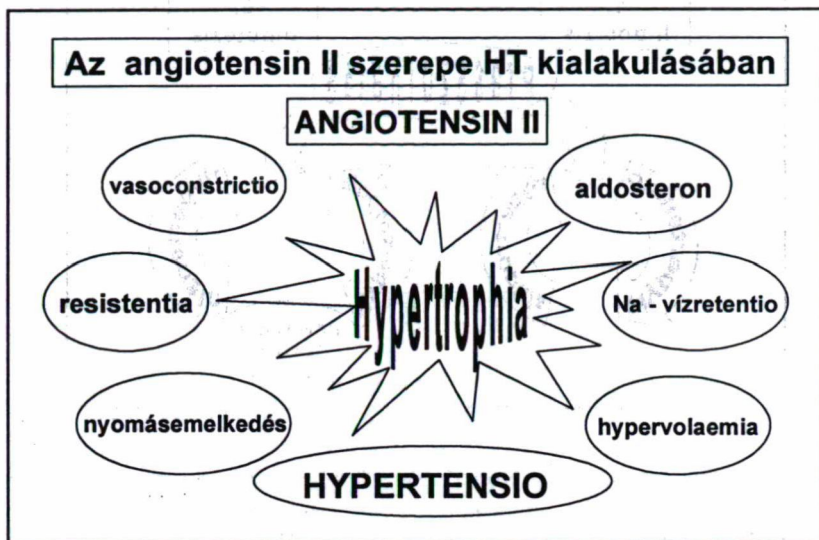
A renin aspartyl-protease enzimként hatva 4 aminosavat hasít le az angiotensinogenből és így keletkezik a 10 aminosavból álló angiotensin I. A reninnek valószínűleg nincs is más biológiai hatása, mint az ANG I proteolyticus termelése.

A renin substratum angiotensinogen plazma szintje széles hatások között változhat, ez pedig befolyásolhatja a RAAS aktivitását<sup>(xiii)</sup>. Az oestrogenek és más, a hepatikus microsomalis enzimrendszert stimuláló tényezők emelik az angiotensinogen termelését. A genetikailag hypertensióra hajlamos emberekben a plazma angiotensinogen szintje magasabb<sup>(xiv)</sup>, és az angiotensinogen gén és a hypertensio között genetikai kapcsolat mutatható ki<sup>(xv)</sup>. Az ANG I főként egy dipeptidyl-carboxy-peptidase enzimnek az ún. konvertáló enzimnek (ACE) a substrátja, mely a végállású histidil-leucin lehasításával létrehozza a rendszer legaktívabb, központi jelentőségű octapeptid termékét, az ANG II-t. Az ACE legnagyobb mennyiségben a tüdőben termelődik<sup>(xvi)</sup>, de megtalálható az erek endotheliumában, a szívbén, a vese proximális tubulusaiban is. Kimutatták jelenlétét a herékben, a mellékvesében és az agyban is, tehát joggal mondhatjuk, hogy a szervezet egészében fellelhető. Gyakorlati szempontból fontos, hogy az ANG II képződésének alternatív útja is lehetséges. Egy másik enzim, mely az ANG I-t ANG II-vé képes alakítani egy serinprotease, a chymase. Több szervben is megtalálható, de legnagyobb koncentrációban a szív kamráiban van jelen<sup>(xvii)</sup>. A chymase aktivitása különösen fokozott, ha a kísérleti állatokat ACE-gátlóval kezelik<sup>(xviii)</sup>. Napi terápiás vonatkozásban az alternatív ANG II kialakulás lehetősége aláhúzza az angiotensin receptor (AT) blokkolók alkalmazásának fontosságát. A RAAS összetett voltát jól jelzi, hogy nem csak a vesében, de más szervekben is képződhet ANG II. Jelölt ANG II-t és ANG I-t alkalmazva kimutatták a szisztémás keringéstől független, de funkciójában ahhoz szervesen kapcsolódó szöveti renin-angiotensin rendszer létezését<sup>(xix)</sup>. Egyes kutatók bizonyosnak tartják a szöveti RAS aktivitását<sup>(xx, xxi)</sup>, míg mások ezt vitatják<sup>(xxii)</sup>.

Az ANG II lebontását többféle enzim is végzi, ezeket összefoglaló néven angiotensinase-nak nevezzük. A legtöbb szövetben megtalálhatók, de legnagyobb koncentrációban a vörösvértestekben vannak jelen. A képződött degradációs termékek



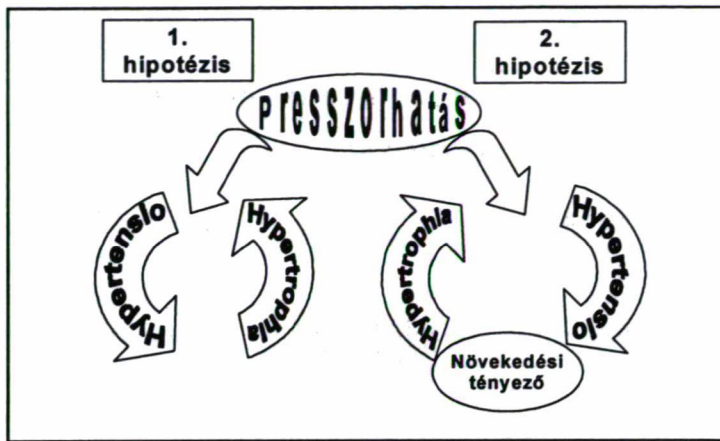




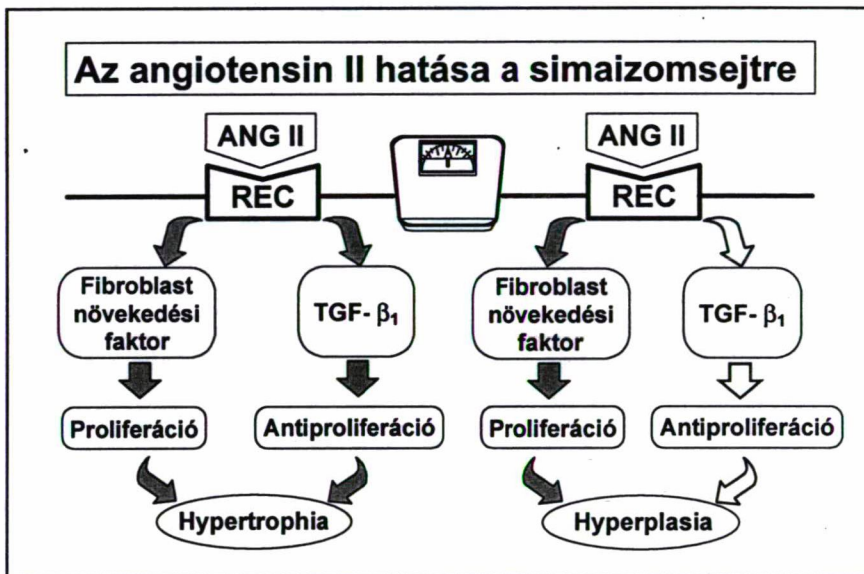
6. ábra

Az ANG II az artériás rendszer egyik legerősebb vasoconstrictor tényezője. A vérnyomás fenntartásának illetve emelésének egyik meghatározója tehát az SVR emelése. Másfelől a mellékvesekéreg zona glomerulosajára hatva az ANG II fokozza az aldosteron termelődését is, mely növeli a Na - következményesen a vízretentiót -, ezzel volumenexpansiót és önmagában is vérnyomás emelkedést okozva. Ezek a hatások viszonylag gyorsan mutatkoznak, de a vérnyomás hosszabb távú szabályzásában is jelentőségük van. Az ANG II-nek van azonban egy kevésbé ismert, az essentialis hypertensio kialakítása és fenntartása szempontjából meghatározó harmadik hatása is, ez pedig a vascularis simaizom hypertrophiát, illetve hyperplasiát indukáló képessége. Ez a nagyobb artériákban inkább hypertrophiát, míg a kisebb erekben inkább hyperplasiát jelent. E tulajdonsága alapján az ANG II az ún. sejtszintű növekedési tényezők (growth factor - GF) közé tartozik. Folkow teóriája szerint ennek meghatározó szerepe lehet a hypertensio kialakításában és fenntartásában (7. ábra).

Az elmélet alapja, hogy a folytonosan ismétlődő mechanikus hatások - azaz éppen a fiziológiás nyomásváltozások - következtében az érfal simaizomzata lassanként hypertrophizál, mely viszont megnöveli a változatlan intenzitású ingerülettel kiváltható vasoconstrictio mértékét és ezzel egyre fokozódó tensiót eredményez. E folyamatot mintegy katalizálja, perpetuálja a növekedési tényező (GF), melynek különösen fontos tulajdonsága, hogy felerősíti a mechanikus stimulusok hatását, azaz a fiziológiás tartományba tartozó constrictor ingerületek mellett is kialakul a kóros mértékű hypertrophia, mert a GF önmagában képes a fokozott reaktivitás alapjául szolgáló hypertrophiát illetve hyperplasiát kiváltani. Az, hogy hypertrophia vagy hyperplasia jön létre, a már említett érnagyságon kívül bonyolult egyensúly mechanizmus függvénye is, melynek alapjait a 8. ábra mutatja.



7. ábra



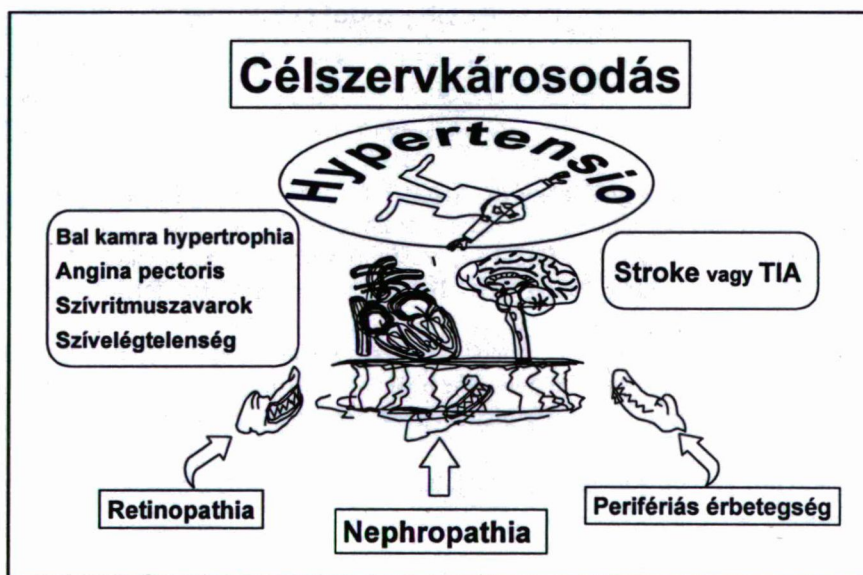
8. ábra

Az egyensúly meghatározója az ANG II receptor közvetítéssel kiváltott hatásainak érvényesülési módja, mely az ábrán vázolt tényezők eltérő mértékű aktiválása illetve blokkolása által végül hypertrophiát vagy hyperplasiát fog kiváltani (az üres nyilak a hatás hiányát jelzik).

A hypertrophia és a hyperplasia nem csak a hypertensio vascularis substrátjának reaktivitását befolyásolva játszik kulcsszerepet, de meghatározó a magasvérnyomás-betegség célszervkárosító hatásának kialakításában is (9. ábra).



A hypertrophia által okozott fal megvastagodás elsődlegesen az érlumen rovására történik, tehát a fal/lumen hányados növekedni fog. Ez egyfelől az érlumen strukturális szűkítésével a vérellátást rontja, másfelől egységnyi intenzitású pressor ingerületre nagyobb mértékű vasoconstrictor válasz fog bekövetkezni; annak minden következményével együtt. E folyamatok a napi klinikai gyakorlat szintjéig kihatva befolyásolják a betegek sorsát, mint azt vázlatosan a 10. ábra is mutatja.



10. ábra

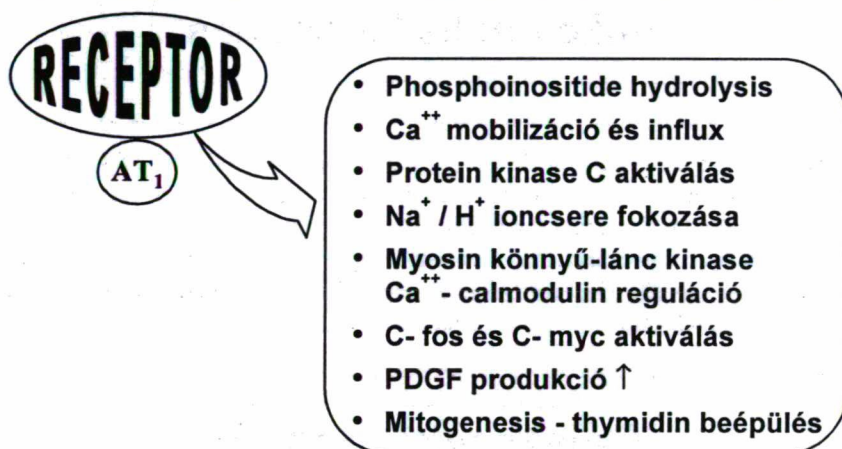


A célszervkárosodás a cerebrovascularis és a cardialis történések révén rövidebb távon veszélyeztetheti a beteg életét, de hosszabb távon is olyan szövődmények alakulhatnak ki, melyek a beteg életminőségét és életkilátásait alapvetően rontják.

### Az angiotensin II sejt szintű hatásai

Az ANG II hatásait a sejtmembránban található receptorok révén fejti ki (11. ábra). Az általános és jól ismert macroszintű hatásokra nem kívántunk kitérni, e vonatkozásban utalunk a tankönyvi adatokra. Sokkal izgalmasabbak a sejt szintű folyamatok, melyek a "háttértörténeteket" adják, s melyek nélkül nem érvényesülhetnek az általánosan ismert macro hatások sem.

### Az angiotensin II hatása a simaizomsejtre



11. ábra

Fentiekhez hozzátehetjük, hogy az ANG II fokozza az érfalban a szabadgyökök mennyiségét is és ezzel csökkenti az endotheliumhoz kötött nitrogénoxid hatását, mely fontos vasodilatator tényező<sup>(xxiii)</sup>. Eddig két receptort klónoztak; az egyik az AT1, mely gyakorlatilag az összes eddig ismert ANG II hatás megvalósításáért felelős<sup>(xxiv)</sup>, míg a másik az AT2 receptor, melynek szerepére csak feltételezések vannak. Valószínűleg a sejtproliferáció szabályzásában és a renális Na-excrecióban lehet szerepük<sup>(xxv)</sup>. Vannak további AT receptorokra is indirekt bizonyítékok, azonban ezek feladatának és jelentőségének pontos megítélése még további hosszas kutatásokat igényel.

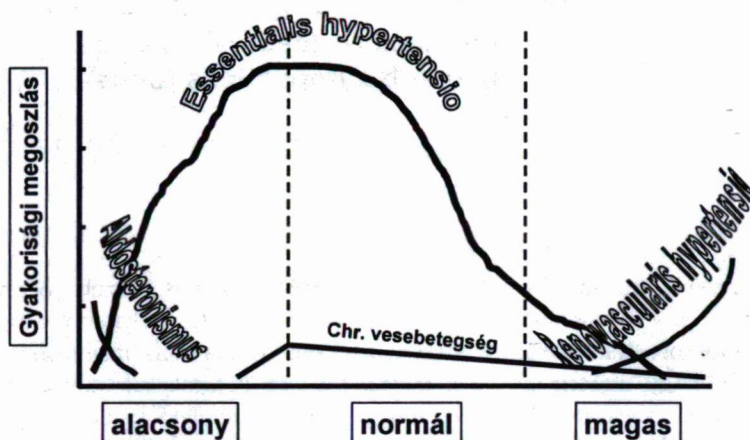
### A plazma renin aktivitás és az essentialis hypertensio kapcsolatának epidemiológiai vonatkozásai

A plazma renin aktivitás (PRA) mind a normotenzív, mind pedig a hypertensív populációban széles keretek között változik. Bár kézenfekvőnek látszana, de nem mondható ki tételként, hogy a normotenzíósok között a PRA normál vagy alacsony, míg a

hypertenziókban magas. Ennek ellenére a PRA a legtöbb magas vérnyomás pathogenezisében meghatározó szerepet játszik<sup>(xxvi)</sup>. Vannak akik e jelentőség mértékét vitatják, de abban mindenki egyetért, hogy a RAAS-nak kiemelt fontossága van a cardiovascularis homeostasis fenntartásában és a renin talán messze több, mint egy "egyszerű" enzim, melynek termékei presszor tényezőként és/vagy GF-ként hatnak<sup>(xxvii)</sup>.

Essentialis hypertenzióban a fokozott JG nyomás és a magas - esetleg normális - plazmavolumen miatt elméletileg alacsonyabb renin szint és PRA lenne várható (12. ábra).

### A plazma renin aktivitás megoszlása a hypertensio formái szerint



12. ábra

Általánosságban és nagy átlagban az essentialis hypertenziós betegek PRA-sa valóban alacsonyabb, mint a korban és nemben megfeleltetett normotensiósoké<sup>(xxviii, xxix)</sup>. A valóságban azonban nagyon sok essentialis hypertenziós beteg PRA-sa nem alacsony, hanem normál, vagy éppen magasabb tartományban van. A lehetséges magyarázatok három alapvető elmélet köré csoportosíthatók (13. ábra).

Sealey<sup>(xxx)</sup> szerint a jelenség oka elsődlegesen az ún. nephron heterogenitas, azaz az ischaemiás nephronok magasabb száma egészében tekintve megemeli a PRA-t. Julius<sup>(xxxi)</sup> szerint viszont az essentialis hypertenzióban mindig kimutatható magasabb sympathicus tónus magyarázza a jelenséget. A harmadik megközelítés szerint<sup>(xxxii)</sup> a normál vagy magas PRA-sú essentialis hypertenziós betegekben az ANGII - renin feed-back mechanizmus elégtelensége áll fenn. Ez az eltérés az essentialis magas vérnyomású betegek legalább felében kimutatható. A szabályosan működő kompenzáló mechanizmust modulációnak nevezik. Normál moduláció esetén az ANG II iránti szöveti érzékenységet alapvetően az étrend Na-tartalma határozza meg. Sómegszorítás esetén a mellékvesekéreg aldosteron elválasztása fokozott és a vascularis reaktivitás csökken. Sóterheléskor viszont az aldosteron secretio csökkent és kifejezettebb a vascularis reaktivitás, különösen a renalis vérátáramlás (RBF) vonatkozásában. Az első esetben az RBF csökkent, segítve a

## Hypertensio - PRA összefüggés

- **Essentialis HT-ban alacsony PRA lenne várható. Ok - volumenexpansio  
mineralocorticoid ↑**
- **Mégis gyakori a normál vagy magas PRA  
Ok - nephronheterogenitás - ischaemia  
modulációs feed-back zavar  
fokozott sympathicus tónus**

13. ábra

Na-konzerválást, míg a másodikban az RBF fokozott, ezzel növelve a Na-kiválasztást. A szabályzás döntő tényezője tehát az ANG II, melynek mennyisége Na-megszorításkor nő, Na-terheléskor viszont csökken. Abnormális moduláció esetén azt találták<sup>(xxxiii)</sup>, hogy a normális és a magas PRA-sú betegek fele non-modulatorként viselkedett, azaz ANG II és/vagy só infúzióra nem megfelelő módon reagált. Ez azt jelentette, hogy ANG II-re nem fokozódott az aldosteron secretio, illetve sóterhelésre nem növekedett a RBF. Ennek oka valószínűleg a fixált, azaz a körülmények változásához adaptálódni nem képes szöveti ANGII szint lehet. Az elméletet támogatta, hogy ACE-gátló alkalmazásával a modulációs zavar megszüntethető volt. A non-moduláció ténye magyarázhatja a sóterhelésre kialakuló magas vérnyomást és segítheti a megfelelő terápia megválasztását. Fiatal nőkben a modulációs zavar gyakorisága kisebb, jelezve, hogy a női nemi hormonok egyfajta védettséget adhatnak a genetikusan predisponált hypertensióval szemben<sup>(xxxiv)</sup>.

Láthatjuk, több lehetséges magyarázat is van, mely indokolja essentialis hypertensióban a gyakori normál vagy éppen magasabb PRA tényét. Alacsony PRA-sú essentialis hypertensio okaként legtöbbször a volumenexpansiót és a fokozott mineralocorticoid kibocsátást jelölik meg. Valójában azonban gondos elemzések legtöbb esetben ezek hiányát állapítják meg<sup>(xxxv)</sup>. Viszonylag nem régi keletű az alacsony PRA-sú hypertensio két újabb formájának leírása. Az egyikben a 18-hydroxysteroid szintje magasabb, míg a másikban a 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase enzim blokkolása folytán magasabb a cortisol szint<sup>(xxxvi)</sup>. Hét éves retrospektív elemzéssel vizsgálva a stroke és a coronaria történések gyakoriságát azt találták, hogy az alacsony PRA-sú csoportban a incidencia 0%, a normálban 11%, a magasban pedig 14% volt<sup>(xxxvii)</sup>. Valószínűleg a magasabb PRA fokozottabb intrarenalis vascularis károsodással jár együtt és részben ez magyarázhatja az észlelt különbséget. Felvetődik azonban - meglepő módon - a renin direkt vasototoxicus hatásának lehetősége is. A PRA és a cardiovascularis



rizikó kérdéskörét több szerző is vizsgálta, de nem tudták bizonyítani, hogy az alacsony PRA-sú essentialis hypertensio jobb indulatú lenne konzekvenciáit tekintve, mint a magasabb PRA-sú<sup>(xxxviii)</sup>. Alderman<sup>(xxxix)</sup> prospektív módon vizsgált 1717 kezelt magas vérnyomásos beteget 8 éven át. A myocardialis infarctus incidenciája a magas PRA-sú csoportban 14.7/1000 betegév, a normál PRA-súban 5.6/1000 betegév, az alacsony PRA-ban 2.8/1000 betegév volt. A stroke incidencia nem korrelált egyik PRA csoportban sem, de a coronaria történéssel való kapcsolat megmaradt, még a lehetséges interferáló tényezők kiiktatása után is. Egy másik 3.6 éves követésben is direkt kapcsolatot találtak a PRA és a myocardialis infarctus incidenciája között, de csak a 95 Hgmm feletti diastolés vérnyomású csoportban<sup>(xl)</sup>. Meade<sup>(xli)</sup> nem talált kapcsolatot az ISZB és a PRA között 803 normotensiós páciens 20 éves követésekor. Aldermann azt a következtetést vonta le, hogy fokozott kockázat akkor áll fenn, ha a vérnyomás és a PRA egyaránt magas. Lehetséges, hogy az emelkedett PRA indirekt módon egyéb rizikófaktorok meglétére is utal. Vannak adatok, melyek szerint a magas PRA-sú betegek körében több a dyslipidaemiás és a hyperinsulinaemiás<sup>(xlii)</sup>.

### Összefoglalás

Bár essentialis hypertenzióban alacsony PRA lenne várható, mégis gyakori a normál, sőt a magas PRA is. Ez is mutatja, hogy a pathogenesis még távolról sem tisztázott. A normál vagy magas PRA kóros állapotra utal, melyeknek három főbb oka lehetséges: a nephron heterogenitás, a non-moduláció, vagy a fokozott sympatheticus tónus.

## Bipolaris vasoconstrictio - volumen analysis

- **Magas PRA esetén az angiotensin II a HT-t elsődlegesen a vasoconstrictióval fokozza**
- **Alacsony PRA esetén az angiotensin II a HT-t elsődlegesen a volumenexpansióval növeli**

14. ábra

A RAAS alapvetően a perifériás rezisztencia és a plazmavolumen befolyásolása által vesz részt az essentialis hypertensio pathomechanizmusában (14 ábra).

A „bipolaris vasoconstrictio – volumen analízis” elmélet szerint a magas PRA csoportban az ANG II elsődlegesen a vasoconstrictio fokozása és így a perifériás rezisztencia emelése révén vesz részt a hypertensio kialakításában, míg alacsony PRA esetén inkább a volumen expansio a meghatározó tényező és mindezt árnyalja, hogy a RAAS történéseinek zöme szöveti szinten zajlik.

---

## IRODALOM

<sup>i</sup> Tigerstedt R, Bergman PG: Niere und Kreislauf. Skand. Arch. Physiol. 8:223-270, 1898

<sup>ii</sup> Page IH, Helmer OM: A crystalline pressor substance (angiotenzin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J. exp. Med. 71:29-42, 1940

<sup>iii</sup> Braun-Menendez E, Fascioli JC, Leloir LF, Munoz JM: La substancia hipertensora de la sangre del rison isquimiado. Rev. Soc. Argent. Biol. 15:420-425, 1939

<sup>iv</sup> Sonkodi S: A prorenin-renin, az angiotenzin I-II, valamint I-IV és egyéb fregmenseinek enzimatisz átalakulása. Hypertonia és Nephrologia. 6:281-285, 1998

<sup>v</sup> Harris RC: The macula densa: recent developments. J. Hypertens. 14:815-822, 1996

<sup>vi</sup> Della Bruna R, Kurtz A, Schriker K: Regulation of renin synthesis in the juxtaglomerular cells. Curr Opin Nephrol Hypertens. 5:16-19, 1996

<sup>vii</sup> Griedling KK, Ushio-Fukai M, Lasségue B, Alexander RW: Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concept. Hypertension. 29:366-373, 1997

<sup>viii</sup> Danser AHJ, de Bruin RJA, Derkx FHM: determinants of interindividual prorenin variation in humans.(Abstract). J. Hypertens. 14:S4, 1996

<sup>ix</sup> Hu L, Catanzaro DF, Pitarresi TM: Antihypertensive effects of prorenin in concious angiotensin-II infused hypertensive rats.(Abstract). Hypertension 28:516, 1996

<sup>x</sup> Hsueh WA, Baxter JD: Human prorenin. Hypertension. 17:469-479, 1991

<sup>xi</sup> Wilson DM, Luetscher JA: Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med.323:1101-1106, 1990

<sup>xii</sup> Halimi J-M, Sealey JE: Prorenin in diabetes mellitus. Trends Endocrinol. Metabs. 3:270-275, 1992

<sup>xiii</sup> Tomita N, Morishita R, Higaki J: transient decrease in high blood pressure by in vivo transfer of antisense oligodeoxynucleotides against rat angiotensinogen. Hypertension. 26:131-136, 1995

- 
- <sup>xiv</sup> Watt GCM, Harrap SB, Foy CJW: Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a fourcorner approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J. Hypertens.* 10:473-482, 1992
- <sup>xv</sup> Inoue I, Nakajima T, Williams CS: A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest.* 99:1786-1797, 1997
- <sup>xvi</sup> Erdös EG: Angiotensin I converting enzyme and changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension.* 16:363-370, 1990
- <sup>xvii</sup> Urata H, Nishimura H, Ganten D: Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am. J. Hypertens.* 9:277-284, 1996
- <sup>xviii</sup> Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A: Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. *J. Clin. Invest.* 95:1519-1527, 1995
- <sup>xix</sup> Serner GGN, Boddi M, Coppo M: Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation.* 94:1886-1893, 1996
- <sup>xx</sup> Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift. *Circulation.* 89:493-498, 1994
- <sup>xxi</sup> Urata H, Nishimura H, Ganten D: Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypertens.* 9:277-284, 1996
- <sup>xxii</sup> Danser AHJ, van Kats JP, Admiraal PJJ: Cardiac renin and angiotensin. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension.* 24:37-48, 1994
- <sup>xxiii</sup> Bech Laursen J, Rajagopalan S, Galis Z: Role of superoxid in angiotensin II - induced but not catecholamin induced hypertension. *Circulation.* 95:588-593, 1997
- <sup>xxiv</sup> Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ: Angiotensin receptors and their antagonists. *Drug Ther.* 334:1649-1654, 1996
- <sup>xxv</sup> Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S, Inagami T: Angiotensin II type 2 receptor inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension.* 28:916-918, 1996
- <sup>xxvi</sup> Laragh JH: The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension.* 20:267-279, 1992
- <sup>xxvii</sup> Rosendorf f C: The renin -angiotensin system and cardiovascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 28:803-812, 1996
- <sup>xxviii</sup> Helmer OM: Renin activity in blood from patient with hypertension. *Can Med assoc J.* 90:221-225, 1964

---

<sup>xxix</sup> Meade TW, Imeson JD, Gordon D, Peart WS: The epidemiology of plasma renin. *Clin Sci.* 64:273-280, 1983

<sup>xxx</sup> Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM: On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J. Hypertens.* 6:763-777, 1988

<sup>xxxi</sup> Julius S: Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J.* 116:611-616, 1988

<sup>xxxii</sup> Williams GH, Hollenberg NK: Non-modulating hypertension. *Hypertension.* 17(Suppl I):I81-I85, 1991

<sup>xxxiii</sup> Williams GH: Essential hypertension as an endocrine disease. *Endocr Metab Clin North Am.* 23:429-444, 1994

<sup>xxxiv</sup> Fischer NDL, Ferri C, Bellini C: Age, gender, and non-modulation. *Hypertension.* 29:980-985, 1997

<sup>xxxv</sup> Gomez-Sanchez CE, Holland OB, Upcavage R: Urinary free 19-nor-deoxycorticosterone and doxycorticosterone in human hypertension. *J. Clin Endocrinol Metab.* 60:234-238, 1985

<sup>xxxvi</sup> Soro A, Ingram MC, Tonolo G: Evidence of coexisting changes in 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase and 5- $\beta$ -reductase activity in subjects with untreated essential hypertension. *Hypertension.* 25:67-70, 1995

<sup>xxxvii</sup> Brunner HR, Laragh JH, Baer L: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med.* 286:441-449, 1972

<sup>xxxviii</sup> Birkenhager WH, Kho TL, Schalekamp MADH: Renin levels and cardiovascular morbidity in essential hypertension. *Acta Clin Belg.* 32:168-172, 1977

<sup>xxxix</sup> Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL: association of the renin sodium profile with the risk of myocardial infarction in patient with hypertension. *N Engl J Med.* 324:1098-1104, 1991

<sup>xl</sup> Alderman MH, Ooi WL, Cohen H: Plasma renin activity a risk for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 10:1-8, 1997

<sup>xli</sup> Meade TW, Cooper JA, Peart WS: Plasma renin activity and ischaemic heart disease. *N Engl J Med.* 329:616-619, 1993

<sup>xlii</sup> Allikmets KS, Parik T, Teesalu R: Association between plasma renin activity and metabolic cardiovascular risk factors in essential hypertension. *J. Intern Med.* 239:49-55, 1996

## **A KÓRHÁZBAN KEZELT GYERMEKEK JOGAI**



## **A kórházban kezelt gyermek jogai. (Az egészségügyről szóló törvény betegjogi részeinek gyermekegészségügyi vonatkozásai)**

**Dr. Békefi Dezső**  
Szent Borbála Kórház, Tatabánya

A betegek jogairól szóló törvényi szabályozás sok tekintetben éles vitát váltott ki nemcsak az új egészségügyi törvény előkészítése során, hanem a törvény hatályba lépését követően is. Sok a félreértés még ma is mind a lakosság, mind az egészségügyi dolgozók között is.

Ebben az összeállításban a betegjogoknak a gyermekekre vonatkoztatott kérdéseivel szeretnék foglalkozni, mint gyermekorvos. Hátha segítséget tudok nyújtani a gyakorló gyermekorvos kollegáimnak.

### **1. A jogi szabályozás**

A gyermekek kórházi ellátást hazánkban nem szabályozza külön jogszabály. Részben az egészségügyi ellátásról szóló, részben a gyermekek sajátos helyzetéről szóló jogszabályok képezik az ellátás kodifikált vezérfonalait. Ezek közül a legfontosabbak:

**1997. évi CLIV. törvény** (törvény az egészségügyről), az 1998. évi XXXVII. törvény általi módosításokat is figyelembe véve.

**1997. évi XXXI. törvény** a gyermekek védelméről és a gyámügyi igazgatásról.

**1993. évi LXXIX. törvény** a közoktatásról.

**1991. évi LXIV. törvény** a Gyermek jogairól szóló, New Yorkban, 1989. november 20-án kelt Egyezmény kihirdetéséről

### **A kórházban kezelt gyermekek chartája.**

Ez utóbbihoz mindaddig Magyarország még nem csatlakozott, mégis úgy gondoljuk, hogy ennek előbb-utóbb be kell következnie, ezért nyilvánosságra hozzuk itt is.

**A kórházban kezelt gyermekek chartája.**

*Az elérhető legjobb orvosi ellátás alapvető jog, különösen gyermekek számára.*

*1. Gyermek csak akkor kerüljön kórházba, ha olyan ellátásra van szüksége, amely otthon vagy nappali kórház keretein belül nem biztosítható.*

*2. A gyermeknek joga, hogy szülei vagy szülei helyett gondozói vele legyenek a kórházban.*

*3. A szülőknek szállást kell biztosítani, a szülőt segíteni és bátorítani kell, hogy maradjon gyermekével. Ez a szülőnek ne kerüljön külön költségbe, nem okozhat jövedelemvesztést. A szülőket fel kell világosítani a kórterem napi munkarendjéről azért is, hogy részt vehessenek gyermekük ápolásában, és aktív részvételükre kell őket bátorítani.*

*4. A szülők mellett - koruknak és felfogóképességüknek megfelelően - a gyermekeknek is joguk van a betegségükkel kapcsolatos információra. A fizikai és emocionális stresszt messzemenően enyhíteni kell.*

5. A szülőknek és a gyermeküknek joguk van arra, hogy a gyermek egészségét érintő döntésekben a megfelelő információ alapján részt vegyenek. Minden gyermeket meg kell védeni a szükségtelen kezeléstől és vizsgálatától.

6. A gyermek gyógykezelése gyermekkorú társaik között történjen, ne kerüljenek felnőtt körterembe. A gyermekek látogatóinál ne legyen életkorhatár megszabva.

7. A gyermeknek a kórházban legyen lehetősége játszani, pihenni és tanulni életkorának és állapotának megfelelően. Ehhez megfelelően tervezett és felszerelt környezet és személyzet tartozzon.

8. A gyermek kezelését, ellátását speciálisan képzett személyzet végezze, akik ismerik a gyermekek fizikai, érzelmi és fejlődési szükségleteit, és jártasak a gyermekekkel és családjukkal történő foglalkozásban.

9. A gyermekekkel lehetőleg állandóan azonos személyek foglalkozzanak.

10. A gyermek kezelése tapintattal és megértéssel történjen, magánéletüket tiszteletben kell tartani.

## **2. Az új egészségügyi törvény betegjogi részei**

A 1997. évi CLIV. törvény (törvény az egészségügyről) az alábbi betegjogokat nevesíti meg:

- Az egészségügyi ellátáshoz való jog
- A kapcsolattartás joga
- Az intézmény elhagyásának joga
- A tájékoztatáshoz való jog
- Az önrendelkezéshez való jog
- Az ellátás visszautasításának joga
- Az orvosi titoktartáshoz való jog

Az egyes betegjogokhoz kapcsolódó törvényi szövegrészeket apróbb és dőlt betűvel közreadom. Ezzel a pontosabb tájékoztatást szeretném szolgáltatni, hiszen nem gondolom, hogy ezt az összeállítást „Közlönnyel a kezében” fogja olvasgatni bárki.

### **Az egészségügyi ellátáshoz való joghoz:**

A kórházban kezelt gyermekek chartája preambulaként szögezi le az elérhető legjobb orvosi ellátás alapvető jogát, különösen gyermekek számára. Magyarországon 14 éves korig az egészségügyi ellátás állampolgári jognak jár. Etéren az intézmény, illetve az orvos megválasztását illetően találkozunk problémákkal. Ezt a kérdést az egészségügyi törvény 8. §-a szabályozza:

#### **Az egészségügyi ellátáshoz való jog**

8. § (1) A betegnek joga van az állapota által szakmailag indokolt szintű egészségügyi szolgáltató és – ha jogszabály kivételt nem tesz – a választott orvos egyetértésével az ellátását végző orvos megválasztásához, amennyiben azt az egészségi állapota által indokolt ellátás szakmai tartama, az ellátás sürgőssége vagy az ellátás igénybevételenek alapjául szolgáló jogviszony nem zárja ki.

(2) Az (1) bekezdés szerinti orvosválasztás joga a fekvőbeteg-gyógyintézetben az intézet működési rendjének megfelelően gyakorolható.



*(3) A beteg bármely, a kezelőorvos által megállapított diagnosissal, illetőleg javasolt terápiával, valamint fekvőbeteg-gyógyintézetből történő tervezett elbocsátásával vagy más egészségügyi szolgáltatóhoz történő beutalásával kapcsolatban kezdeményezheti más orvos által történő vizsgálatát.*

A törvény fogalmazása a betegjogok oldaláról vizsgálja a kérdést. Az orvos és az intézet megválasztása korántsem lehet öletszerű, és semmiképpen nem mehet az ellátás rovására. Egyrészt „az állapota által szakmailag indokolt szintű egészségügyi szolgáltatás” igénybevételéhez ad jogot a törvény /8. § (1) bekezdés/. Ez azt jelenti, hogy nem köteles az áthelyezést intézni, annak költségét fedezni az egészségügyi szolgálat, ha a beteg állapota által szakmailag indokolt ellátást meg tudja adni. Másrészt a fekvőbeteg-gyógyintézetben az orvosválasztás joga az intézet működési rendjének megfelelően gyakorolható /8. § (2) bekezdés/. Természetesen kezdeményezhetik a szülők más orvos véleményének a meghallgatását, illetve a gyermek más orvos általi vizsgálatát a törvény 8. § (3) bekezdése és a konzíliumok rendjét szabályozó előírásoknak megfelelően.

### **A kapcsolattartás jogához:**

A szülői jelenlét biztosítását a kórházban kezelt gyermekek chartája is egyértelmű jognak deklarálja. Az egészségügyről szóló törvény ennek a gyakorlatban való megvalósítását a kórházi házirend szabályozására bízta, és feltételekhez: más beteg jogainak tiszteletben tartásához, illetve a betegellátás zavartalanságához köti.

#### **A kapcsolattartás joga**

*11. § (1) A (2)-(7) bekezdésekben foglalt jogokat a beteg a fekvőbeteg-gyógyintézetben meglévő feltételektől függően, betegtársai jogainak tiszteletben tartásával és a betegellátás zavartalanságát biztosítva gyakorolhatja. Ennek részletes szabályait – e jogok tartalmának korlátozása nélkül – a fekvőbeteg-gyógyintézet házirendje határozza meg....*

*(2) A beteg fekvőbeteg-gyógyintézeti elhelyezése során jogosult más személyekkel akár írásban, akár szóban kapcsolatot tartani, továbbá látogatókat fogadni. A beteg megtilthatja, hogy a gyógykezelésének tényét vagy a gyógykezelésével kapcsolatos egyéb információt más előtt feltárják. Ettől csak a gondozása érdekében, közeli hozzátartozója vagy a gondozására köteles személy kérésére lehet eltekinteni.*

*(3) A súlyos állapotú betegnek joga van arra, hogy az általa megjelölt személy mellette tartózkodjon...*

*(4) A kiskorú betegnek joga van arra, hogy szülője, törvényes képviselője, illetőleg az általa vagy törvényes képviselője által megjelölt személy mellette tartózkodjon.*

Az biztos, hogy a gyermek számára az a természetes, ha a kórházba kerülése miatti problémáit a szülő segít feloldani. Az is biztos, hogy a gyermek számára az a kedvező, ha gyógyulását a szülő jelenléte elősegíti. Csak az nem biztos, hogy a betegség, a kórházi környezet miatt megrémült, ideges, ijedt szülő valóban képes a problémák feloldására, s így jelenlétével a gyógyulás elősegítésére. A síró, a kétségbeesett, az elkeseredett szülő a gyermek számára nemcsak, hogy nem megnyugtató, hanem egyenesen riasztó. A gyermek segítséget, támaszt vár. Csak akkor engedjük meg a szülői jelenlétet, ha ezt tudja adni a gyermeknek. („Sírni csak otthon, vagy a kórtermen kívül szabad!”)

Nem ritka, hogy az elvált, vagy a válófélben lévő szülők feszültségei nehezítik az ellátást. Meg kell kísérelnünk azt elérni, hogy ne a beteg gyermek ágya mellett marják

egymást. A gyermek-elhelyezési döntésben a nem kedvezményezett szülő kapcsolattartását is biztosítanunk kell. Eközben gyakran ki kell védenünk azt a támadást, hogy a betegség a másik szülő gondatlansága miatt következett be.

Gondot jelenthet a többi (akár távolabbi) rokonnal és ismerősökkel való kapcsolattartás. A súlyos beteg gyermeket a sok látogató zavarja, fárasztja. A beteglátogatási szokásaink, kultúrátlanságaink (tömeg, zaj, nemcsak etetés, hanem egyenesen tömés...) ezt tetézni szokták. Saját gyakorlatunkban a súlyos állapotú (a Gyermekintenzív osztályon kezelt) gyermeket csak a szülei látogathatják. A testvér, vagy a nagyszülők látogatását csak kivételesen, egyedi esetben szoktuk engedélyezni, ha a gyermek ezt kifejezetten igényli. (Vigyázat: a nagymama egyben anyós is!) Az iskolatársakat, barátokat arra szoktuk kérni, hogy levélben, vagy rajzban tartsák a kapcsolatot a sérült társaikkal.

### **Az intézmény elhagyásának jogához:**

A gyermek az intézményt önállóan nem hagyhatja el. Jogilag ugyanis az intézmény elhagyásáról a törvényes képviselő dönthet /12. § (5). bekezdés/. Amennyiben a gyermek mégis elhagyná a kórházat, akkor a 12. § (3) alapján az illetékes hatóságokat és a törvényes képviselőt (szülőt) azonnal értesíteni kell.

#### **Az intézmény elhagyásának joga**

*12. § (1) A betegnek joga van az egészségügyi intézményt elhagyni, amennyiben azzal mások testi épségét, egészségét nem veszélyezteti....*

*(3) Amennyiben a beteg az egészségügyi intézményt bejelentés nélkül hagyja el, a kezelőorvos ezt a beteg egészségügyi dokumentációjában feltünteti, továbbá, ha a beteg állapota indokolja, az intézmény elhagyásának tényéről, értesíti az illetékes hatóságokat, valamint cselekvőképtelen, illetve korlátozottan cselekvőképes beteg esetén a törvényes képviselőt.*

*(5) Cselekvőképtelen beteg esetén az (1) bekezdés szerinti jog a törvényes képviselő egyetértésével gyakorolható.*

Ha a szülő kezdeményezi az intézmény elhagyását /12. § (5)/, akkor ezt csak akkor szabad megakadályoznunk, ha a távozás egyben az ellátás visszautasítása, és a 20. § (2) és a 21. § (1) (2) (3) bekezdés kitételei érvényesek az adott esetre (L. később).

A gyermekorvosi gyakorlatban szinte naponta visszatérő probléma az, hogy a szülők haza kívánják vinni a gyermeke "saját felelősségükre". (Gyakran azt mondhatjuk, hogy behozták saját felelőtlenségük miatt, de haza akarják vinni saját felelősségükre...) Ha ez a szülői döntés egyértelműen veszélyeztető, akkor a törvény is lehetőséget ad arra, hogy ettől a kockázattól mentesüljön a beteg, hiszen ez az ellátás visszautasítását jelenti (L. ott.). A napi gyakorlatban a kérdés nehezebb és összetettebb. A gyermek érdekében akkor járhatunk el az ellátás visszautasítására vonatkoztatott szülői döntés megtámadására, ha erre egyértelmű ellenérveket tudunk felsorakoztatni, és még így is gyakran nehezen juttatható érvényre az orvosilag alátámasztott döntésünk. Az orvostudományban viszont kevés az egyértelmű helyzet. Az "akkor nagyobb a kockázata annak, hogy maradandó károsodással gyógyult" érveink pedig statisztikaiak, és így az egyes esetre nem evidensek. Ezekben az esetekben marad a meggyőzőni próbálkozás. Kísérjük meg kideríteni, hogy nem más orvos vagy más intézet bevonását szeretné elérni a szülő. Ha ez megnyugvást hoz számára, akkor legyünk ebben partnerek! Az sem árt, ha önmagunkban megkísérjük

tisztázni, hogy a kórházi kezelés valóban lényegesen nagyobb biztonságú, vagy csak így szoktuk meg, csak így fér jobban bele a mi ellátási gyakorlatunkba, időrendünkbe stb. Legyünk nyitottabbak, és semmiképpen ne essünk abba a hibába, hogy "vigye, és csináljon tovább azt, amit akar!" Akkor is fel kell ajánlanunk az utókezelést, ha a távozással nem értünk egyet. Ha viszont ezt a szülő megtagadja, akkor mindenképpen szabályos okiratban – két hitelesítő tanú aláírásával igazoltan – írásban rögzíteni kell, hogy a kontrollvizsgálat és az utókezelés szükségességéről a szülő felvilágosítást kapott, a felajánlott további ellátást visszautasította, arról saját maga gondoskodik, vállalva annak minden jogi következményét. Ezt az okiratot a beteg kórlapjában meg kell őrizni!

Az nem várható el, hogy a szülő hazaviteli döntése pillanatában azonnal zárójelentést tudjon adni az osztály. Néhány soros elbocsátási kórtörténeti összefoglalót azonban mindenképpen készítsünk, ezen legyen rajta a személyi azonosítókön kívül az, hogy mettől meddig, milyen betegséggel, milyen módon kezeltük, milyen állapotban távozik, a saját felelősségre való távozás ténye, az utókezelés szükségessége, s az erről való felvilágosítás ténye, s az, hogy részletes zárójelentést postán küldünk. A zárójelentésbe is írjuk bele mindezeket, küldjük el postán ajánlott levélben, és postázzuk külön a gyermek háziorvosának is!

Azt gondoljuk helyes gyakorlatnak, ha a a gyermek hazamenetele kérdésében egyetértésre tudunk jutni a szülőkkel. Sokszor segít ebben, ha a döntésbe bevonjuk a gyermek házi gyermekorvosát (háziorvosát) is. A „saját felelősségére, orvosi tanács ellenére” történő hazaadás-minősítés sok esetben az orvos sértődöttségét és felelősség-elhárítását takarja, s nem is mentesíti egyértelműen az orvost a felelősség alól! Sokkal többször kellene a „szülő kérésére, háziorvosával egyetértésben”, a „szülő egyetértésével” vagy hasonló formulákat alkalmaznunk, s főleg így gondolkoznunk!

### **A tájékoztatáshoz való joghoz:**

A nemzetközi charta a 4. pontjában foglal állást arról, hogy *„a szülők mellett - koruknak és felfogóképességüknek megfelelően - a gyermekeknek is joguk van a betegségükkel kapcsolatos információra.”* Az sem véletlen, hogy ugyanitt ír arról, hogy *„a fizikai és emocionális stresszt messzemenően enyhíteni kell”.*

### **A tájékoztatáshoz való jog**

*13.§ (1) A betegnek joga van a számára egyéniesített formában megadott teljes körű tájékoztatásra.*

*(5) A cselekvőképtelen és korlátozottan cselekvőképes betegnek is joga van a korának és pszichés állapotának megfelelő tájékoztatáshoz.*

*(8) A betegnek joga van arra, hogy számára érthető módon kapjon tájékoztatást, figyelemmel életkorára, iskolázottságára, lelkiállapotára, e tekintetben megfogalmazott kívánságára, valamint arra, hogy a tájékoztatáshoz szükség esetén és lehetőség szerint tolmácsot vagy jeltolmácsot biztosítsanak.*

A törvény 13. § (5) és (8) bekezdése utal arra, hogy a gyermeket is megfelelően tájékoztatni kell. A szülők gyakorta önállóan akarják az eldönteni, hogy a gyermeket ki és milyen mélységig tájékoztassa a betegségről, állapotáról. A törvény a 14. § (1) bekezdésben utal arra, hogy a cselekvőképes beteg a tájékoztatásról lemondhat. Nem egyértelmű viszont ennek alapján, hogy a szülő lemondhat-e, illetve megtilthatja-e a gyermeke tájékoztatását. A hazai gyakorlatban a gyermekkel kapcsolatban még mindig

elég sokszor titkolódzunk, „kegyes család”-nak gondolva nem tájékoztatjuk kellően a gyermekeket a problémás, vagy kifejezetten nehéz helyzetekről, kímélni gondolván a gyermeki pszichét. Sok országban előírás viszont, hogy a gyermeket is teljes mértékben tájékoztatni kell, a rossz prognózisú problémákról is, legyen ez akár a gyógyulás vonatkozásában rossz prognózis, de akár quo ad vitam is.

Azt tartjuk helyesnek, ha a szülővel a gyermek tájékoztatásának kérdéseiről konszenzusra jutunk. Ne azt vessük fel a szülő felé, hogy tájékoztassuk-e a gyermeket vagy sem, hanem azt, hogy milyen körülmények között és ki adja meg a felvilágosítást. A gyakorlat számára a legjobbnak az bizonyul, ha a szülő és a kezelőorvos együtt tájékoztatják a gyermeket.

A tájékoztatás során alkalmasint nem elegendő a betegség aktuális, elsődleges ellátására kitérnünk, hanem részletesen foglalkoznunk kell azzal, hogy a betegség fogja-e érinteni a gyermek növekedését, fejlődését, tanulási-, pályaválasztási- akár párválasztási lehetőségeit, szocializációját. A napi tájékoztatási gyakorlat egyik legnehezebb problémája éppen az, hogy az ellátás elején sok tekintetben nem tudunk biztos prognózist mondani, és ez a bizonytalanság sok esetben érthetetlen, elfogadhatatlan a szülő számára. Nemegyszer gyanakodni kezd, hogy vajon ez az orvostudomány, vagy az adott orvos (orvosi team) bizonytalansága-e. Ha viszont ennek kivédése érdekében feltételes prognózist mondunk, akkor ezt fix információnak, akár ígéretnek tekinti a szülő. Gondoljunk csak a legegyszerűbbre, a hazaadás időpontjának megjósolására. Ha azt mondjuk, hogy átlag 10 nap, akkor a szülő ezt úgy fogja értelmezni, hogy 8 nap is lehet, s holnap már úgy nyilatkozik, hogy megígértük a 8. napon való biztos hazaadást. Mondjuk tehát azt, hogy még nem tudjuk, s ígérjünk csupán annyit, hogy egyetlen nappal sem marad tovább bent, mint ahogy arra gyermek érdekében szükség van! Ha viszont a távolabbi - kedvezőtlen - prognózisról biztosan tudomásunk van, akkor semmiképpen ne titkoljuk azt el. Megfelelő módon, de tényszerűen közölnünk kell. Meg kell várnunk, amíg a szülőben zajló elfogadási reakció (gyakorta a gyászreakció szabályai szerint) eljut az aktív elfogadás fázisába, s akkor kell rátérnünk a tennivalókra.

Az iskoláskorú gyermekkel kapcsolatos tájékoztatás során mindenképpen foglalkoznunk kell az oktatási kérdésekkel. Tájékoztatást kell adnunk egyrészt arról, hogy egy hosszabb kórházi bentfekvés alatt milyen lehetőség van a tananyaggal való haladás elősegítésére. Ma már hazánkban is több gyermekosztály alkalmaz erre a feladatra pedagógust. Az iskolával való kapcsolat tartását (melyik tantárgyból hol tartanak, mi a lecke stb.) kérjük fel a szülőket. Az oktatási lehetőségeket a rehabilitáció megtervezésébe is bele kell vennünk. Lehetőség szerint úgy kell megterveznünk a teljes ellátást, hogy a gyermek ne veszítsen évet az iskolában, ha viszont ez csak olyan alulképzéssel biztosítható, amely a gyermek további jövőjét kockáztatja, akkor - a pedagógusokkal való egyeztetés után - támogassuk a tanév kihagyását.

### **Az önrendelkezés és az ellátás visszautasításának jogához:**

E két betegjog sok tekintetben egymást érintő, egymást fedő vagy egymásból következő momentumokat takar, ezért ezeket egyben tárgyalom.

#### **Az önrendelkezéshez való jog**

*15. § (3) A beteget megilleti az önrendelkezéshez való jog, amely kizárólag törvényben meghatározott esetekben és módon korlátozható.*

(2) Az önrendelkezési jog gyakorlása keretében a beteg szabadon döntheti el, hogy kíván-e egészségügyi ellátást igénybe venni, illetve annak során mely beavatkozások elvégzésébe egyezik bele, illetve melyeket utasít vissza, figyelembe véve a 20. §-ban előírt korlátozásokat.

(3) A betegnek joga van arra, hogy a kivizsgálását és kezelését érintő döntésekben részt vegyen. Az e törvényben foglalt kivételektől eltekintve bármely egészségügyi beavatkozás elvégzésének feltétele, hogy ahhoz a beteg tévedéstől, megtévesztéstől, fenyegetéstől és kénysertől mentes, megfelelő tájékoztatáson alapuló beleegyezését (továbbiakban: beleegyezés) adja.

(4) A beteg a (3) bekezdésben foglalt beleegyezést szóban, írásban vagy ráutaló magatartással megadhatja, kivéve, ha e törvény eltérően nem rendelkezik.

(5) Az invazív beavatkozásokhoz a beteg írásbeli vagy – amennyiben erre nem képes – két tanú együttes jelenlétében, szóban vagy más módon megtett nyilatkozata szükséges.

(6) A beteg a beavatkozás elvégzéséhez való beleegyezését bármikor visszavonhatja. A beleegyezés alapos ok nélküli visszavonása esetén kötelezhető az ennek következtében felmerült és indokolt költségek megtérítésére.

16. § (1) A cselekvőképes beteg...

a) megnevezheti azt a cselekvőképes személyt, aki jogosult helyette a beleegyezés, illetve a visszautasítás jogát gyakorolni, illetve akit a 13. § alapján tájékoztatni kell,

b) az a) pontban meghatározott személy megjelölésével vagy anélkül a (2) bekezdés szerinti személyek közül bárkit kizárhat a beleegyezés és a visszautasítás jogának helyette történő gyakorlásából, illetve a 13. § szerinti tájékoztatásból.

(2) Amennyiben a beteg cselekvőképtelen, illetve korlátozottan cselekvőképes és nincs az (1) bekezdés a) pontja alapján nyilatkozattételre jogosult személy, a beleegyezés és a visszautasítás jogának a (4) bekezdésben foglalt korlátok közötti gyakorlására – az (1) bekezdés b) pontjában foglaltak figyelembevételével – a megjelölt sorrendben az alábbi személyek jogosultak:

a) a beteg törvényes képviselője, ennek hiányában

b) a beteggel közös háztartásban élő, cselekvőképes

ba) házastársa vagy élettársa, ennek hiányában

bb) gyermeke, ennek hiányában

bc) szülője, ennek hiányában

bd) testvére, ennek hiányában

be) nagyszülője, ennek hiányában

bf) unokája;

c) a b) pontban megjelölt hozzátartozója hiányában a beteggel közös háztartásban nem élő, cselekvőképes

ca) gyermeke, ennek hiányában

cb) szülője, ennek hiányában

cc) testvére, ennek hiányában

cd) nagyszülője, ennek hiányában

ce) unokája.

(3) Az egy sorban nyilatkozattételre jogosultak ellentétes nyilatkozata esetén a beteg egészségi állapotát várhatóan legkedvezőbben befolyásoló döntést kell figyelembe venni.

(4) A (2) bekezdés szerinti személyek nyilatkozata – kizárólag a 13. §-ban foglalt tájékoztatást követően – a kezelőorvos által javasolt invazív beavatkozásokhoz történő

beleegyezésre terjedhet ki. E nyilatkozat azonban – a 20. § (3) bekezdése szerinti eset kivételével – a beavatkozással fölmerülő kockázatoktól eltekintve nem érintheti hátrányosan a beteg egészségi állapotát, így különösen nem vezethet súlyos vagy maradandó egészségkárosodáshoz. A nyilatkozatról a beteget cselekvőképessé válását követően azonnal tájékoztatni kell.

(5) Az egészségügyi ellátással kapcsolatos döntésekben a cselekvőképtelen, illetve korlátozottan cselekvőképes beteg véleményét a szakmailag lehetséges mértékig figyelembe kell venni abban az esetben is, ha a beleegyezés, illetve a visszautasítás jogát a (2) bekezdés szerinti személy gyakorolja.

17. § (1) A beteg beavatkozásokba történő beleegyezését véleményezni kell, ha a beteg egészségi állapota következtében beleegyező nyilatkozat megtételére képes, és

a) a 16. § (1) bekezdés a) pontja szerinti személy nyilatkozatának beszerzése késedelemmel járna.

b) invazív beavatkozások esetén akkor, ha 16. § (1) bekezdés a) pontja vagy a 16. § (2) bekezdése szerinti személy nyilatkozatának beszerzése késedelemmel járna és a beavatkozás késedelmes elvégzése a beteg egészségi állapotának súlyos, vagy maradandó károsodásához vezetne.

(2) A beteg beleegyezésére nincs szükség abban az esetben, ha az adott beavatkozás vagy intézkedés elmaradása

a) mások – ideértve a 24. hetet betöltött magzatot is – egészségét vagy testi épségét súlyosan veszélyeztetni, továbbá

b) ha – a 20-23. §-okra is figyelemmel – a beteg közvetlen életveszélyben van.

18. § (1) Amennyiben egy invazív beavatkozás során annak kiterjesztése válik szükségessé, amely előre nem volt látható, az erre irányuló beleegyezés hiányában a beavatkozás kiterjesztése – a (2) bekezdés szerinti eset kivételével – csak akkor végezhető el, ha

a) azt sürgős szükség fennállása indokolja, vagy

b) ennek elmaradása a beteg számára aránytalanul súlyos terhet jelentene.

(2) Amennyiben a beavatkozás (1) bekezdés szerinti kiterjesztése a beteg valamely szervének vagy testrészének elvesztéséhez vagy funkciójának teljes kieséséhez vezetne a beavatkozás kiterjesztése – az abba történő beleegyezés hiányában – csak közvetlen életveszély fennállása esetén vagy az (1) bekezdés b) pontja szerinti esetben végezhető el.

19. § (1) A betegnek – e törvény keretei között – joga van arra, hogy halála esetére rendelkezzen a holttestét érintő beavatkozásokról. E törvény rendelkezései szerint megtilthatja, hogy holttestéből szervet és szövetet gyógyítás, kutatás vagy oktatás céljából távolítsanak el.

#### **Az ellátás visszautasításának joga**

20. § (1) A cselekvőképes beteget – a (2)-(3) bekezdésekben foglaltakra tekintettel, illetőleg (6) bekezdésben foglalt eset kivételével – megilleti az ellátás visszautasításának joga, kivéve, ha annak elmaradása mások életét vagy testi épségét veszélyeztetné.

(2) A beteg minden olyan ellátást, amelynek elmaradása esetén egészségi állapotában várhatóan súlyos vagy maradandó károsodás következne be, csak közokiratban vagy teljes bizonyító erejű magán okiratban, illetve írásképtelensége esetén két tanú együttes jelenlétében utasíthat vissza.

Ez utóbbi esetben a visszautasítást az egészségügyi dokumentációban rögzíteni kell, amelyet a tanúk aláírásukkal hitelesítenek.

(3) A betegség természetes lefolyását lehetővé téve az életfenntartó vagy életmentő beavatkozás visszautasítására csak abban az esetben van lehetőség ha a beteg olyan súlyos betegségben szenved, amely az orvostudomány mindenkori állása szerint rövid időn belül – megfelelő egészségügyi ellátás mellett is – halálhoz vezet és gyógyíthatatlan. Az életfenntartó illetve életmentő beavatkozás visszautasítása a (2) bekezdés szerinti alaki előírások betartásával történhet.

(6) A beteg nem utasíthatja vissza az életfenntartó vagy életmentő beavatkozást, ha várandós és előre láthatóan képes a gyermek kihordására.

21. § Cselekvőképtelen és korlátozottan cselekvőképes beteg esetén a 20. § (2) bekezdése szerinti ellátás nem utasítható vissza.

(1) Amennyiben cselekvőképtelen és korlátozottan cselekvőképes beteg esetén a

20. § (3) bekezdése szerinti ellátás visszautasítására kerül sor, az egészségügyi szolgáltató keresetet indít a beleegyezés bíróság általi pótlása iránt. A kezelőorvos a bíróság jogerős határozatának meghozataláig köteles a beteg egészségi állapota által indokolt ellátások megtételére. A közvetlen életveszély esetén a szükséges beavatkozások elvégzéséhez bírósági nyilatkozat pótlásra nincs szükség.

(3) A kezelőorvos a (2) bekezdésben foglalt kötelezettsége teljesítése érdekében – szükség esetén – igénybe veheti a rendőrhatalóság közreműködését.

A gyermekek és fiatalok kezelése a szülő (gondviselő) beleegyezése szükséges. Ugyanők hozzák meg a gyermekekkel kapcsolatos szülői döntéseket is. Ez sok vonatkozásban sajátos, nehéz, akár nem jól megoldható probléma forrása lehet. A szülő mindenképpen elfoglalt a gyermekével kapcsolatban. Ez az elfoglaltság a kezelések, beavatkozások körüli döntésekben torzulásokat idézhet elő mindkét irányban; emiatt a szülő megtagadhat olyan beavatkozást (kezelést), amelyre orvosilag feltétlenül szükség lenne, de az sem ritka, hogy a szülők megkísérelnek olyan döntéseiket végrehajtani, amelyekre orvosilag nincs megfelelő indok. Ezeket a problémákat az akut betegellátásban tetézi az is, hogy a helyzet átgondolására, a döntések fontolgatására sok esetben nincs sok idő, és nem biztos, hogy a szülő ugyanazt a döntést hozná, illetve támogatná néhány napos leiggadást követő átgondolás után.

Az egészségügyről szóló törvény a gyermekeket többnyire a cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes személyek között említi. Így a jogokat is a törvényes képviselők, a szülők gyakorolhatják helyettük. A törvény azonban bizonyos, jól körülhatárolt esetekben védi a gyermekeket attól, hogy a szülő orvosszakmailag hibás döntése miatt életveszélybe sodródjanak, vagy maradandó egészségkárosodást szenvedjenek. /17. §/ A gyermek érdekeit alapvetően veszélyeztető szülői magatartás ellen jogi védelmet jelent az, hogy nem utasítható vissza olyan ellátás, amelynek elmaradása esetén súlyos vagy maradandó károsodás következne be /20. § (2) és 21. § (1)/. Ilyen jellegű szülői veszélyeztetés esetén a törvény lehetőséget ad a kezelési hozzájárulás bíróság általi pótlásának megkérésére, ennek jogerőre emelkedéséig pedig az indokolt ellátások elvégzésére. Közvetlen életveszély esetén pedig még bírósági nyilatkozatra sincs szükség. Sőt a kezelőorvos ezekben az esetekben a rendőrhatalóság közreműködését is igénybe veheti /21. § (2) és (3) bekezdés./

Sajnos a gyakorlatban a helyzetet erősen nehezíti az, hogy a sürgős szükség, illetve az életveszély fogalma nehezen határozható meg. Az egyértelmű kategóriák az orvosi gyakorlatban ritkák. Az orvosok számára nyilvánvaló, hogy mind szakmailag, mind etikailag megengedhetetlen, hogy a várakozással, és ezen keresztül az állapot romlásával

tegyük kétségtelenné a helyzetet, ezzel igazolva a döntésünk szükségességét. Ha viszont a tiltás ellenére megteesszük azokat a diagnosztikus vagy terápiás lépéseket, amelyeket szükségesnek tartunk, s ezek mellett (talán nem alaptalan az a fogalmazás sem, hogy ezek hatására) a beteg állapota javul és gyógyul, akkor nincs bizonyíték utólag arra, hogy a tiltott beavatkozások elhagyása esetén kedvezőtlenül alakult volna a gyermek sorsa.

Az orvos tehát a kényes döntési helyzetben egyedül marad. Vannak országok, ahol ilyen esetekben a folyamatosan működő ügyészi szolgálat veszi át a döntést a javaslattevő (és végrehajtó) orvostól, akár ügyeleti időben is azonnal. Hazánkban jelenleg az ellátó orvost csak az segíti ez ügyben, ha lehetőleg több orvos véleménye tükröződik a döntésben, és mindez precízen dokumentálva van.

### **Az orvosi titoktartáshoz való joghoz:**

#### **Az orvosi titoktartáshoz való jog**

*25. § (1) A beteg jogosult arra, hogy az egészségügyi ellátásában részt vevő személyek az ellátása során tudomásukra jutott egészségügyi és személyes adatait (a továbbiakban: orvosi titok) csak az arra jogosulttal közöljék, és azokat bizalmasan kezeljék.*

*(2) A betegnek joga van arról nyilatkozni, hogy betegségéről, annak várható kimeneteléről kiknek adható felvilágosítás, illetve kiket zár ki egészségügyi adatainak részleges vagy teljes megismeréséből.*

Ma a hazai orvosi gyakorlatban ebben hibázunk legtöbbször. Megszól az áruházi pénztáros, ha nem adunk neki felvilágosítást, hiszen az ő szomszédja a gyermek, vagy együtt jár a gyermek anyjával a fodráshoz! Pedig – felhatalmazás hiányában – nem adhatunk felvilágosítást az iskolának sem, sőt a szülőknél – és az általuk meghatározottakon – kívül senkinek sem.

Két gyakran visszatérő nehézség: a média és – traumatológiai vonatkozásban – a balesetet okozó személy. A balesetet okozó érdeklődése nemcsak érthető emberileg, hanem még időnként a hivatalos, rendőrségi eljárás során is elhangzó kérdés, hogy érdeklődött-e a gyermek sorsáról. A média pedig a tájékoztatási kötelezettségére hivatkozik. A probléma úgy oldható fel, ha a szülőktől felhatalmazást kérünk, arra, hogy a baleset okozójának és a médiának adhassunk felvilágosítást. Addig pedig nyugodtan hivatkozhatunk a titoktartási kötelezettségünkre.

Érdemes elgondolkodnunk a szakmabelieknek adott felvilágosításainkról is. Elviekben én csak arról a betegről kérhetnék orvosi felvilágosítást, akihez orvosi minoltomban van közöm, s ekkor rám is vonatkozik a titoktartási kötelezettség. De melyikünk nem hibázott már ezen a téren akár mint tájékoztatást kérő, akár, mint tájékoztatást adó?

### **3. Sajátosan nehéz helyzetek:**

#### **A szülő (gondviselő) elérhetetlensége**

Sajátos gondot jelent a betegjogok érvényesítésében az, ha a szülő (gondviselő) nem érhető el térben vagy időben. A baleseti ellátásban még arra is számítanunk kell, hogy a balesetben a szülő(k) is olyan mértékben sérültek, hogy a szülői jogokat, illetve kötelezettségeket nem tudják gyakorolni, vagy akár meghaltak a baleset során. Az



egészségügyi törvény részletesen szabályozza azt, hogy ilyen esetekben ki gyakorolhatja a cselekvőképtelen, illetve korlátozottan cselekvőképes beteg jogait (16. § (2) bekezdés). A gyakorlatban azonban ennek tisztázására többnyire nincs sem idő, sem mód. Az ellátó teamtől az alábbiak várhatók el ezen a téren:

- Felvételnél, illetve a beteg átvételénél tisztázandó, hogy ki a gyermek törvényes képviselője (legközelebbi hozzátartozója), és a gyermek helyzetéről értesítést kapott-e már. Ha nem, akkor erről gondoskodnunk kell, bizonyos esetekben – pl. baleseti ellátás során – az eljáró rendőrséget is fel lehet kérni erre.

- Minden olyan beavatkozás a szülő (törvényes képviselő) elérése és beleegyezése nélkül elvégezhető és elvégzendő, amelynek elmaradása esetén a beteg egészségi állapotában várhatóan súlyos vagy maradandó károsodás következne be /20. § (2) és 21. § (1) bekezdések/. Ezt a tényt (vagyis beavatkozások beleegyezés nélküli elvégzésének ilyen formában való szükségességét) megfelelően dokumentálni kell.

- Amennyiben a gyermek szülei (törvényes képviselői) a baleset során elhunytak, vagy a szülői jogokat várhatóan tartósan nem fogják tudni gyakorolni, akkor az illetékes gyámhatóságtól kell kérni a törvényes képviselő soron kívüli (akár ideiglenes) kijelölését. Ennek megtörténteig a 16. § (2) bekezdése, illetve sürgős szükség esetén a 20. § (2) és a 21. § (1) bekezdéseinek megfelelően kell eljárni.

- A tájékoztatásra és a titoktartásra ugyanezek vonatkoznak.

### **A csak részlegesen gyógyíthatóság kérdései**

A tájékoztatásnak és gyakorta a kezelési beleegyezésnek, illetve az ellátás visszautasításának sajátosan nehéz helyzetét okozhatja az, ha nyilvánvalóvá válik, hogy a gyermek várhatóan csak részlegesen gyógyítható, és súlyos maradványtünetekkel való túlélésre van csak esély. Különösen nehéz etikai probléma adódhat abból, ha a központi idegrendszer súlyos, maradandó károsodása várható. De az sem érthetetlen, ha a szülőben szinte gyászreakciót indít el, ha a végtag csonkolása, vagy akár egy súlyos kozmetikai probléma jelenti a maradandó károsodást. Ha a szülő ebben a beszűkült tudatállapotban visszautasítaná az ellátás, illetve visszavonná a beleegyezését, akkor ezt a 21. § (1) bekezdése alapján nem vehetjük figyelembe. Ha pedig nem tudjuk ebben a vonatkozásban meggyőzni a szülőt, akkor a 21. § (2) és (3) bekezdése alapján bíróságon kell kezdeményeznünk a beleegyezés bírósági pótlását. A bíróság jogerős határozatának meghozataláig a beteg egészségi állapota alapján indokolt beavatkozásokat el kell végeznünk.

A súlyos maradványtünettel várható gyógyulás hírének a szülő részétől várható, és akár az ellátást is nehezítő magatartása nem lehet indoka annak, hogy ne tájékoztassuk korrekt módon a szülőt. A várható prognózis problémájának elhallgatása súlyos etikai vétség lenne!

### **A részleges kezelési hozzájárulás**

Nehéz problémát jelenthet, ha a szülők csak részlegesen adják meg a kezelési beleegyezést.

### **A szülők ellentétes nyilatkozata**

Ennek egyik formája az, ha a két szülő ellentétesen nyilatkozik. Ebben az esetben a 16. § (3) bekezdése értelmében azt kell szem előtt tartani, hogy várhatóan melyik döntés befolyásolja legkedvezőbben a gyermek egészségi állapotát.

### **A Jehova tanúi közösséghez tartozó család**

A részleges kezelési hozzájárulás problémájával leggyakrabban a „Jehova tanúi” vallási közösségbe tartozók ellátása közben találkozunk. Ők az orvosi ellátást alapvetően nem utasítják el, azt igénylik, sőt készséggel közreműködnek abban, csak hitük szerint a vérrel kapcsolatos ellátási formákat utasítják vissza. Az egészségügyi törvény egyértelműen állást foglal abban a vonatkozásban, hogy közvetlen életveszély esetén nincs szükség a beleegyezésre /17. § (2) bekezdés b) pont/. Nem igaz az a híresztelés, hogy egy ilyen döntés alapján transzfúzióban részesült gyermeket a Jehova tanúi közösséghez tartozó család kivetné. Ők úgy fogalmazznak, hogy egy ilyen helyzet súlyos lelkiismereti problémát okozna az adott családban, de a közösségük képes lesz megfelelő támaszt nyújtani a családnak ahhoz, hogy úrrá legyenek ezen a nehéz helyzeten.

Ebben a vonatkozásban néhány dolgot meg kell említenünk:

- A transzfúzió indikációjának frott szabályai és gyakorlata nem csak a valóban közvetlen életveszélyre vonatkoznak.
- A transzfúzió abszolút indikációja nehezen határozható meg, mert számos körülménytől függ a még elviselhető vér, illetve vvt mennyiség.
- A Jehova tanúi közösség készséggel biztosít szakmailag megalapozott konzultációs lehetőséget az általuk elfogadható, vér nélküli kezelési lehetőségekről.
- A közösség hathatós segítséget nyújt ezen alternatív kezelési eljárások igénybevételéhez. (Akár a kezelés anyagi terheit is vállalva.)
- Bizonyos vérkészítmények (albumin, immunglobulinok, véralvadási faktorok) alkalmazását a közösség tagjai nem utasítanak vissza.

### **A gyermek elvesztésének kérdései**

#### **A gyermek halálhírének közlése**

A gyermekorvosi gyakorlat egyik legnehezebb része az, amikor a gyermek halálhírét kell a szülőkkel közölnünk.

A magyarországi kórházkultúra számomra egyik legviszszatasztóbb tükre az, hogy a gyermek halálhírét sokszor méltatlan körülmények között, folyosón, gyakorta mások jelenlétében kell a szülőkkel közölnünk. Kíséreljünk meg a gyász méltóságához megfelelő szituációt teremteni ehhez. Nem gondolom helyesnek a halálhír telefonon való közlését. A szülőkkel való személyes találkozásra kell törekednünk még akkor is, ha a tájékoztatási kötelezettség miatt legtöbb intézet működési szabályzata a halálhír táviratban való közlését előírja. Lehetőleg ne egy, hanem legalább két személy legyen jelen az ellátó teamből. A halálhírt minden esetben orvos közölje! Ragaszkodjunk ahhoz, hogy előtte a szülők üljenek le! A halál hírének közlése tényszerű, rövid és félreérthetetlen legyen. Nincs értelme cirkalmazott szóvirágokkal próbálkozni, ezek úgysem tompítják a gyászreakciót. A szülői gyászban senki nem tud osztozni. A részvétnyilvánítás, az együttérzés ilyenkor üres kifejezések. Egyedül a profizmus az, ami segítséget nyújthat. Ebbe beletartozik a gyászreakció első fázisainak az ismerete is. A shock, az elutasítás

(„Ez nem lehet igaz...”), és a dühreakció („Miért pont ő? Ki tehet róla? Mi lett volna, ha...?”) rendszerint prompt törnek fel a szülőkből. Számítanunk kell rá, és meg kell tudnunk adni a rövid, tömör, lezáró választ. Azt gondolom helyesnek, ha rövid időn belül áttérünk a tennivalókra. Kérdezzük meg, hogy kívánják-e látni a gyermek holttestét!

### **Az agyhalál, a szövet- és szervdonáció kérdései**

Ma még nem gyakori, de egyre többször számítanunk kell a gyermekkori agyhalál és a szövet-, szervdonatio kérdéskörére. A csecsemő- és gyermekkori agyhalál fogalma és megállapítása kérdésében utalunk a megfelelő szakkönyvekre. Itt csupán néhány szemléleti kérdést említünk.

A transplantációra váró gyermekek között sok olyan van, aki csak csecsemő- vagy gyermek kadaver-donorból származó szerv átültetésével menthető meg. Ezért nem lenne helyes, ha ettől az éppen elveszített gyermek miatti elkeseredettségünk, gyászunk gátolná a higgadt, professzionális döntésünket.

A donáció kérdésében a szülőkkel mindenképpen egyezsége kell jutnunk.

Az agyhalottnak nyilvánított gyermek halálának időpontja az agyhalál megállapításának időpontja. Ezt a szülővel egyértelműen közölni kell. A kérdés tehát nem úgy merül fel, hogy az agyhalott gyermeket részlegesen életben tartsuk-e még, hanem abban kell a szülőnek döntenie, hogy hozzájárul-e a halott gyermeke még működésben tartott szerve átültetéséhez, vagy sem. Tudomására kell hoznunk, hogy nemleges döntése esetén leállítjuk a szervek életben tartására irányuló tevékenységet.

Saját – nem nagy számú – gyakorlatunkban eddig minden esetben hozzájárultak a szülők a szervkivételhez. A szülők számára inkább megnyugvást hozott, hogy az éppen elveszített gyermekük valamely szerve, testrésze tovább fog élni, és lehet, hogy éppen egy másik gyermeket mentenek meg így a haláltól.

### **4. A beteg kötelezettségeihez**

Nem véltelen, hogy az egészségügyről szóló törvény betegjogi része a betegek kötelezettségeivel zárul.

#### **A beteg kötelezettségei**

26. § (1) *A beteg az egészségügyi szolgáltatás igénybevételekor köteles tiszteletben tartani az erre vonatkozó jogszabályokat és intézményi rendet.*

(2) *A beteg – amennyiben ezt egészségügyi állapota lehetővé teszi – köteles az ellátásában közreműködő egészségügyi dolgozókkal képességei és ismeretei szerint az alábbiak szerint együttműködni:*

*e) a gyógykezelésével kapcsolatban tőlük kapott rendelkezéseket betartani,*

*f) az egészségügyi intézmény házirendjét betartani*

27. § (1) *A beteg és hozzátartozói jogaik gyakorlása során kötelesek tiszteletben tartani a más betegek jogait.*

(2) *A beteg és hozzátartozó jogainak gyakorlása nem sértheti az egészségügyi dolgozóknak törvényben foglalt jogait.*

(3) *A betegjogok gyakorlásának módját – e törvény keretei között – az intézmény házirendje szabályozza.*

Mi, egészségügyi dolgozók sokszor morgolódunk azért, hogy a betegek – és hozzátartozóik – kötelességei sokkal kisebb teret kaptak a törvényben, mint a betegjogok.

Ha viszont figyelemmel végigolvassuk ezeket, akkor benne van a törvényben, hogy a valamihez való jog nem egyenlő azzal, hogy az adott dolog feltétel nélkül jár is a jogosultnak. Más vonatkozásban sokszor evidensebb, hogy bizonyos jogok gyakorlása feltételekhez vannak kötve, s ezeknek a feltételeknek a megteremtéséhez a jogosultnak is hozzá kell járulnia. (Pl. jogom van nyaralni menni a Seychelle szigetekre, de ezen jogom gyakorlásához a szabadidőmet és a költségeket magamnak kell biztosítanom, az országhatárt csak érvényes útlevelemmel és a hivatalos határátkelőkön léphetem át.)

Kísérjük meg a gyermekekkel kapcsolatos betegjogok érvényesítését is a rendelkezéseknek és a realitásoknak megfelelően juttatni érvényre. Azt mindenképpen szem előtt kell tartanunk, hogy az ezzel kapcsolatos intézeti és osztályos szabályozások ne kelthessék a jogok csorbításának látszatát, hanem azt tegyék nyilvánvalóvá, hogy miként lehet a jogokkal élni! Minél jobban sikerül ezt elérnünk, annál kevesebb lesz a súrlódásunk a betegeinkkel és hozzátartozóinkkal.

## **KORAI ENDOGÉN ETIOLÓGIAI FAKTOROK**



# Korai endogén etiológiai tényezők a gyermekpszichiátriai kórképek kialakulásában

Dr. Vetrő Ágnes

SZTE ÁOK Gyermek-, Serdülő- és Ifjúságpszichiátriai Osztály, Szeged

## Genetikai hatások

Egy olyan könyv ami a fejlődéssel foglalkozik, nem hanyagolhatja el a genetikát. A kromoszómák, és a bennük hordozott gének specifikus enzimek kódjait tartalmazzák. Ezek a belső és külső környezeti ingerek hatásaira a szervezet működését szabályozzák. Ily módon igen nagy hatással lehetnek a fejlődésre. Külső vagy belső környezeti ingerek hatására lassíthatják az ütemét vagy fel is gyorsíthatják. Le is állíthatják egy időre, ha a környezetből az aktiválásukhoz szükséges inger nem érkezik meg. Meghatározzák azt, hogy a szervezet milyen módon fog reagálni a környezet egyes ingereire.

Sokszor azt állítják, hogy a genetikai hatások elsősorban az intrauterin élet és a korai fejlődés idején játszanak szerepet a gyermek fejlődésében, és a későbbiek folyamán minden ami történik a gyermek genetikusan és a prenatalis periódusban meghatározott tulajdonságai és a környezet interakciói hatására alakul, de ez nem tartható álláspont. A gyermek későbbi viselkedése szempontjából természetesen fontos, hogy a gyermek milyen állapotban jön a világra, milyen a súlya, bőrszíne, és hogy mindez a családjának mennyiben felel meg. De a gének a későbbi életszakaszokban sem vesztenek hatékonyságukból. Az egész gyermekkor, serdülőkor és felnőttkor folyamán állandó dinamikus együttműködés van a gének és a környezet között. Új stresszek új genetikai potenciálokat hívatnak elő, amiket a tetejében előbb még meg is kell a szervezetnek tanulni. A legegyszerűbb példa erre az ismételt inkompatibilis vérrel történő transzfúzió. Sok genetikailag determinált betegség /Huntington chorea/ csak a későbbi életkorokban manifesztálódik, és nem tudni hogy a manifesztáció idejében mennyire van a környezeti stresszeknek szerepe.

## A genetikai hatások vizsgáló módszerei

Az ikerkutatások igen hasznosak annak az eldöntésében, hogy a genetikai faktorok milyen fontosak egyes betegségek manifesztációjában. A monozygota ikrek ugyanis genetikailag identikusnak vehetők. Ha az egyénre jellemző vonások csak genetikai befolyások alatt állnak, akkor azoknak az egypetéjű ikerpárnak minden lényeges jellemvonásban teljesen meg kell egyeznie. Ezzel szemben a kétpetéjű ikrek genetikai anyaga csak kb. 50 % - ban azonos. Így genetikai hasonlóságuk a nem iker testvérével azonos. Ha egy jellemző tulajdonság egy teljes penetranciájú autoszomális domináns gén által öröklődik, akkor kétpetéjű ikreknel a konkordancia 0.5 míg egypetéjű ikreknel 1.0. Ha a tulajdonság autoszomális recesszív gén által öröklődik, akkor kétpetéjű ikreknel a konkordanciája 0.25 miig egypetéjűeknel 0.5 lesz. Ha egy tulajdonság öröklődése komplex és nem a Mendel szabályok szerint történik, akkor is az egypetéjű ikrek esetében nagyobb konkordanciát kell találnunk mint kétpetéjűeknel. Ha egypetéjű ikreknel valahol jelentős diskonkordancia észlelhető, akkor az arra hívja fel a figyelmet, hogy ez környezeti hatásoknak tudható be /Pauls 1985/.

*Az adoptációs-szeparációs tanulmányok* segítségével olyan külső környezeti feltételek teremthetők, melyben ha a szüleitől szeparált gyermeknél a vizsgált tulajdonság örökletes befolyás alatt áll, az utódnak jobban kell hasonlítania biológiai szülőjéhez abban mint a nevelőszülőhöz.

A *családvizsgálatok*, családfakutatások segítséget jelentenek a betegségek örökletességének megállapításában, de ezekben az esetekben a fenotípust befolyásoló környezeti hatások szerepe biztonsággal nem választható el a genetikai hatásoktól.

A *molekuláris abnormalitások és/vagy genetikai markerek* területének kutatása a gyermek és ifjúságpszichiátria területén eddig csak kevés eredménnyel járt.

Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyermek jellemző tulajdonságai közül az **intelligencia** és a **temperamentum** az, ami a legerősebb genetikai befolyás alatt áll. A környezet befolyásoló hatása azonban ezekben az esetekben sem jelentéktelen / Rutter M. 1987/

### A temperamentum

Már a születést követően megfigyelhető, hogy az egyes csecsemők számos testi paraméterben /testsúlyban, fejkörfogatban /, fiziológiai folyamatokban / autonóm idegrendszer működése, EEG /, és viselkedésben / alvási, étkezési minták / különböznek egymástól. De nemcsak spontán aktivitásuk eltérő, a különböző vizsgálati procedúrákra is eltérően reagálnak /Tanner 1978/. Thomas és mtsai /1968/ a viselkedés három paraméterét különböztetik meg. A **motivációs** részét, azaz hogy valaki valamit **miért** csinál, a **tartalmi** részét, azaz hogy valaki **mit** csinál, és a **formai** részét, azaz, hogy valaki **mit** hogyan csinál. Ez a harmadik komponens az, ami a temperamentum befolyása alatt áll.

Azt, hogy mi is a temperamentum nehéz meghatározni. Egy kicsit úgy vagyunk vele mint az intelligenciával, amennyiben az intelligencia az, amit az intelligencia tesztekkel mérünk. Leginkább az egyének közötti stílusbeli, formai különbözőséget értik alatta, a gyakorlati életben általában az alapján határozzák meg, amilyen eszközzel éppen vizsgálják.

A temperamentum befolyását a későbbi adaptációra Thomas és Chess /1982/ az általuk kifejlesztett kétpólusú / easy - difficult baby / skálával vizsgálta. Megállapították, hogy a 3-4 éves korban észlelt temperamentumbeli jellemzők voltak leginkább párhuzamba hozhatók a serdülőkori majd fiatal felnőttkori beilleszkedéssel. Ezek és az ehhez hasonló vizsgálatok alátámasztják azt a feltételezést, hogy a temperamentumbeli jellemzők /nehéz természet/, ha más tényezőkkel is interakcióba lépnek, elősegíthetik a gyermekeknél pszichiátriai betegségek létrejöttét.

### A központi idegrendszer betegségei

A *központi idegrendszer gyulladásai* - bakteriális és vírusfertőzései - következményeként, ha a gyermek nem kapja meg időben a megfelelő kezelést, elsősorban enyhébb súlyosabb mentális retardáció, tanulási nehézségek, figyelemzavar, és aszpirikus beilleszkedési zavarok alakulhatnak ki.

Az AIDS betegek kb. 1,5 % -a gyermek és serdülőkorú, és ezen esetek több mint 80 % -a 6 éven aluli. Veleszületett HIV vírus fertőzés esetén a csecsemő növekedésben elmarad, gyakran alakul ki mikrocephalia társuló mentális retardációval. Későbbi



vírusfertőzés esetén a mentális szint fokozatos leépülése figyelhető meg, mg a serdülőkor táján elsősorban érzelmi és viselkedészavarok a leggyakoribb.

**A központi idegrendszer traumás elérései** elsősorban attól függnek, hogy az agy mely területei, milyen fokban sérültek. Enyhe agysérülések a balesetet követő néhány hónapon belül általában nyom nélkül gyógyulnak. Súlyosabb agykárosodással járó balesetek következményeként gyakrabban alakul ki szociális beilleszkedési zavar /gátlástalanság/ mint az egészséges populációban /Brown és mtsai 1981/.

Arra a kérdése, hogy az agykárosodás helye és a pszichiátriai tünet között van - e összefüggés szintén keresték a választ. Shaffer és mtsai /1985/ arra a következtetésre jutottak, hogy a jobb frontális lebeny és a bal posterior régió sérülései depresszióra hajlamosítanak. Több mániás esetet közöltek a jobb haemispherium és a limbikus rendszer sérüléseinél.

### **A pszichoneuroimmunológia**

Az agy és az immunrendszer közötti kapcsolat vizsgálatok fedezték fel, hogy az emberi viselkedés, a központi idegrendszer és az immunrendszer működés között szoros kapcsolat van. Már korábbi megfigyelések is felhívták a figyelmet arra, hogy számos betegség pszichoszociális stresszek következményeként lép fel, és ezek kialakulását az immunrendszer változásai közvetítik. A pszichoimmunológia területén ettől kezdve számos állatkísérletes majd emberi vizsgálatot végeztek, melyek alátámasztották a fenti hipotézist. A részletes elemzések pedig kimutatták, hogy az éretlenebb gyermeki idegrendszer másképp reagál a stresszekre, mint a felnőtté. A kutatások azt bizonyították, hogy a stresszekre bekövetkező választ az idegrendszer és az immunrendszer fejlettségének állapota nagymértékben befolyásolhatja.

Számos vizsgálat kimutatta, hogy a korai élet megrázó eseményei -mint pl. az anyától való korai elszakadás - több hypothalamus által regulált folyamatot befolyásol. Megváltozhat a testhőmérséklet, az alvás ritmusa, az autonóm idegrendszer érése /Ackermann és mtsai 1979/. Ebből következett az a feltételezés is, hogy a korai anya gyermek kapcsolat megszakadása az immunfunkciók érésében, működésében is zavarokat okozhat. Majomkísérletek azt mutatták, hogy a kortársaktól történő korai szeparáció a lymphocytá válaszk csökkenését vonhatja maga után. Hasonló eredményekre jutottak Coe és mtsai /1988/ amikor majmoknál az anya gyermek kapcsolat immunrendszerre gyakorolt hatásait vizsgálták. A születést követő két hetet alapperiódusnak véve két hétre elválasztották a csecsemőt az anyjától. Mindkettőjükénél az immunválaszok csökkenését észlelték. Az anya és gyermek újraegyesülése után az immunválaszok visszatértek a kiindulási értékre.

A negatív életesemények és a betegségek közötti kapcsolat kutatása a gyermekkorban még szegényes. Számos megfigyelés bizonyítja azonban, hogy a korai szeparáción étesett gyermekek a fertőző betegségekkel szemben érzékenyebbek. Spitz /1965/ súlyos, gyakran fatális kimenetelű vírusfertőzéseket észlelt érzelmileg deprivált gyermekeknél intézetekben.